Aus dem Zentrum der Chirurgie
des Klinikums der Johann Wolfgang von Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Abteilung für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie

HITZESCHOCK UND INFEKTABWEHR

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Johann Wolfgang von Goethe-Universität

vorgelegt von

CLAUS WISSFELD

aus Frankfurt

Frankfurt am Main 1984

UNIV.
LONDON
LIBR.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523703_0023

Aus dem Zentrum der Chirurgie
des Klinikums der Johann Wolfgang von Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Abteilung für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie

HITZESCHOCK und INFEKTABWEHR

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Johann Wolfgang von Goethe-Universität

vorgelegt von

Claus W i s s f e l d aus Frankfurt

Frankfurt am Main 1984

Dekan:	Professor Dr. med. H.J. Müller
Referent:	Professor Dr. med. E. Krause
Korreferent:	Professor Dr. med. G. May
Tag der mündlichen Prüfung:	20.3.1984

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einführung in die Problematik	3
1.1. Fragestellung	
1.2. Untersuchungsmethodik	
2. Exogen erzeugte Hyperthermie (Hitzeschock) - Definition und Symptomatik	5
2.1. Definition	
2.2. Symptomatik	10
2.2.1. Andere Schockformen	16
3. Auswirkungen einer exogen erzeugten Hyperthermie (Hitzeschock) auf die Infektabwehr	25
3.1. Einführung	25
3.2. Begriffsbestimmung	26
3.3. Stufenschema der Infektabwehr	29
3.4. Hitzeschock bedingte Schäden an den Abwehrmechanismen	32
4. Bedeutung von Infektionen nach einer exogen erzeugten Hyperthermie (Hitzeschock)	38
5. Prophylaktische und therapeutische Möglichkeiten der Bekämpfung von Infektionen nach einer exogen erzeugten Hyperthermie (Hitzeschock)	44
5.1. Voraussetzungen für die Therapie	44
5.2. Allgemeine Maßnahmen	45
5.3. Antimikrobielle Therapie und Prophylaxe	47
5.3.1. Antisepsis	48
5.3.2. Antibiotika und Chemotherapie	50
5.3.3. Chirurgische Maßnahmen	53
5.3.4. Aktive Immunisierung	54
5.3.5. Passive Immunisierung	58
5.3.6. Simultanimpfung	61

Seite

5.3.7. Impfung mit Kombinations-vaccinen 63

5.3.8. Immunmodulation 65

5.3.9. Kombination von Chemotherapie und Immunmodulation 68

6. Diskussion 70

7. Zusammenfassung 74

8. Literaturverzeichnis 76

1. Einführung in die Problematik

Es ist eine allgemein bekannte Tatsache, daß ein großer Teil der posttraumatischen Komplikationen und Todesfälle nach Verbrennungen bei Patienten mit einer reellen Überlebenschance auch heute noch durch Infektionen verursacht werden. Dabei dominieren ganz eindeutig Infektionen mit banalen ubiquitär verbreiteten, sog. "opportunistischen" Erregern. Im Gegensatz zu dieser Beobachtung ist das Angebot heute an prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen zur Bekämpfung derartiger Infektionen eher dürftig. Nach drei Dekaden des Antibiotika- und Chemotherapeutika-"Booms" und der Euphorie über die Möglichkeiten einer allgemeinen oder gezielten Desinfektion, Laminarflow-Einheiten usw., wurden die Grenzen dieser Methoden deutlich. Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß Infektionen immer noch an der Spitze der Risikofaktoren bei Verbrennungen rangieren.

1.1. Fragestellung

Welche neuen Entwicklungen der Infektionsmedizin kann man für die Therapie der Verbrennungskrankheit nutzbar machen und vor allem in der Therapie des Hitzeschocks mit dem primär immunsuppressiven Faktor einsetzen.

1.2. Untersuchungsmethodik

Die Arbeit gliedert sich in 3 Hauptgebiete:

1. Literaturauswertung des Hitzeschocks, seine Symptomatik und Gesetzmäßigkeiten sowie die pathologisch-anatomischen und physikalischen Veränderungen, wobei das Hauptaugenmerk neuen Erkenntnissen gilt.

2. Das Erregerspektrum beim exogen entstandenen Hitzeschock.

UNIV. LEIPZIG

3. Es wird kritisch geprüft, welche der neuen Methoden der Infektionsmedizin geeignet sind, die Effektivität der Infektionsbekämpfung bei Verbrennungskrankheiten zu erhöhen. Neben den Weiterentwicklungen der klassischen Methoden, wie verbesserte Desinfektionsmittel, neue Immunisierungsverfahren liegt dabei das Hauptaugenmerk auf der Anwendung und praktischen Nutzung der Stimulierung des nichterregerspezifischen Abwehrsystems, speziell der zellulären Abwehrmechanismen.

2. Exogen erzeugte Hyperthermie (Hitzeschock) - Definition und Symptomatik

2.1. Definition

Unter Schock versteht man ein Syndrom, das durch eine akute Verminderung der nutritiven Durchblutung lebenswichtiger Gewebe gekennzeichnet ist. Im Vordergrund steht dabei das Mißverhältnis zwischen dem Sauerstoffangebot und dem Sauerstoffbedarf der Gewebe. Die dort anfallenden sauren Stoffwechselprodukte werden nur ungenügend abtransportiert. Als Folge entstehen in den betroffenen Organen funktionelle und struktuelle Veränderungen (12, 13, 14).

Im Gegensatz zu früher weiß man heute, daß ein Schockzustand nicht unbedingt mit einem Abfall des Herzminutenvolumens gekoppelt sein muß. Das heißt, wenn ein großer Teil des Blutvolumens durch die arterio-venösen Anastomosen in den lebenswichtigen Organen nicht mehr in die Mikrozirkulation gelangt, kann der antransportierte Sauerstoff nicht mehr an das Gewebe abgegeben werden oder bei Blockade der arterio-venösen Anastomosen trotz guter Perfusion nicht mehr aufgenommen werden. Diese grundlegenden Vorgänge sind bei allen Schockformen in gleicher Weise zu beobachten, Unterschiede bestehen dagegen in ihren Ursachen und den Folgen. (Tabelle 1 gibt darüber Auskunft).

Der Hitze- oder Verbrennungsschock ist zunächst ein typischer Schockzustand, der alle Merkmale des Virchow'schen Trias: Gefäßwandstörungen, Veränderungen der Fließeigenschaft und Hyperkoagulopathie in sich vereinigt. Er verläuft protahiert oder geht nahtlos in einen septischen oder toxischen sowie in einen haemorrhagischen Schockzustand über (77, 137, 159).

Mit einem Hitzeschock muß immer dann gerechnet werden, wenn bei Erwachsenen 10% und mehr, bei Kindern bis zu 10 Jahren 5% und mehr der Körperoberfläche Verbrennungen 2. und 3. Grades vorliegen (159). Der Verbrennungsgrad der Haut wird unter Berücksichtigung des anatomischen Baues der Haut und der Unterhaut in drei Grade unterteilt:

1. Grad: Combustio erythematosa (Rötung der Haut, z.B. Sonnenbrand)

2. Grad: Combustio bullosa a) oberflächlich = intraepimale Blasenbildung (Hautblasen mit rotem Grund),

b) tief = Blasenbildung zwischen Epidermis und Korium, d.h. Hautblasen mit weißem Grund, die Hautanhangsorgane im Korium sind aber größtenteils erhalten.

3. Grad: Combustio

ad 1. Grad

Hier betrifft die Schädigung nur das Stratum corneum der Epidermis. Als herausragendes Merkmal entwickelt sich im Bereich der Hitzeeinwirkung starke Rötung und Schwellung. Die Hitze löst über eine Reizung der Gefäßnerven eine intensive Vasodilation aus, gleichzeitig tritt durch undicht gewordene Kapillarwände reichlich Plasma ins Gewebe über. Gereizte sensible Nervenendigungen vermitteln einen unangenehmen Spannungsschmerz. Als typisches Beispiel einer solchen Verbrennung 1. Grades ist hier der Sonnenbrand zu erwähnen. Nach einigen Tagen sind alle Erscheinungen unter Hinterlassung einer bräunlichen Hautpigmentierung wieder

verschwunden. Oft schält sich die oberste Epithelschicht ab, darunter findet man neugebildetes Epithel.

ad 2. Grad

Neben der Rötung steht die Verbrennung 2. Grades unter dem Zeichen eines vermehrten Plasmaaustrittes ins Gewebe. Die oberste Epithelschicht wird dabei innerhalb weniger Stunden in großen Blasen abgehoben. Der Blaseninhalt besteht aus einer fast zellfreien, klarserösen Flüssigkeit, die aufgrund ihres hohen Eiweißgehaltes manchmal gallertige Beschaffenheit hat. Der Blaseninhalt ist normalerweise steril, kann aber auch von in der Haut anwesenden Keimen schnell infiziert werden. Die Ausheilung erfolgt durch regenerative Wiederherstellung des Epithels von der Bildungsschicht aus. Nur wenn diese durch Infektion zerstört ist, entstehen Narben.

ad 3. Grad

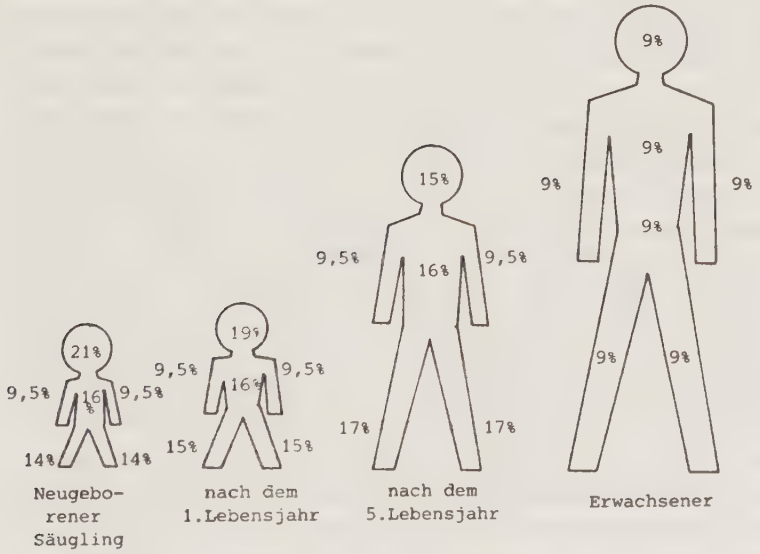
Hierbei sind die Haut und tiefere Gewebsabschnitte zerstört. Die Nekrose wird als gelbbraune bis schwärzliche Masse vom lebenden Gewebe durch Demarkation gelöst. Durch Lösung ausgedehnter und tiefreichender Brandschorfe können Arterien, Gelenke und Körperhöhlen eröffnet werden. Die Ausheilung erfolgt mit sehr dicken keloidhaltigen Narben, deren Neigung zur Schrumpfung bekannt und gefürchtet ist. Für die totale Schädigung sprechen neben dem Aussehen der verbrannten Haut noch negative Glasspatelprobe sowie Analgesie.

Die Ausdehnung des Verbrennungsschadens wird in Prozenten der Gesamtoberfläche angegeben. Hierbei wird die "Neunerregel" nach Wallace zu Hilfe genommen. Durch die Neunerre-

gel wird die Körperoberfläche mit ausreichender Genauigkeit in 11 leicht abgrenzbare Abschnitte zu je 9% unterteilt. Im Kindesalter gibt es auf Grund anderer anatomischer Proportionen Abweichungen von der Neunerregel, die für die verschiedenen Altersgruppen berücksichtigt werden sollten. So nimmt der Kopf eines Kleinkindes allein etwa 20% der Körperoberfläche ein (Abb. 1).

Die sichere Unterscheidung und flächenmäßige Abgrenzung der regenerationsfähigen und konservativ zu behandelnden Verbrennungsareale von den total zerstörten, die ein frühes chirurgisches Eingreifen erfordern, ist besonders in den ersten Stunden und Tagen häufig nicht möglich, da sich das zerstörte Gewebe erst nach mehreren Tagen von den noch erhaltenen Hautpartien demarkiert. Aus diesem Grunde werden häufig intravenöse Injektionen von fluoreszierenden Substanzen, radioaktive Isotope oder Vitalfarbstoffen vorgenommen zur Unterscheidung lebensfähiger von devitalisierten Gewebsbezirken. (1, 105)

Abbildung 1: Modifizierte Neuner-Regel für Verbrennungen. Eine einfache und rasche, approximative Berechnung des Prozentsatzes der verbrannten Körperoberfläche ist nach der sog. Neuner-Regel möglich (Wallace). Im Säuglings- und Kleinkindalter treten wesentliche Abweichungen auf! Die gerasterten Prozentwerte gelten für Vorder- oder Rückseite. Die Handfläche eines Patienten entspricht etwa 1% seiner Körperoberfläche.



2.2. Symptomatik

Der Hitzeschock wird primär durch lokale Veränderungen am geschädigten Hautorgan ausgelöst. Sofort nach Eintritt der Verbrennung vollzieht sich ein dramatischer Wechsel in der Zirkulationsdynamik. Dieser entsteht durch die Konstriktion der kleinen Arterien in der Dermis, die gefolgt ist von einer Vasodilation. Hierdurch kommt es einerseits zu einem verminderten venösen Rückfluß und damit zu einer signifikanten Senkung des Herzzeitvolumens, zum anderen zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität der Kapillarmembranen und zur Ödembildung, die bis zu einem gewissen Prozentsatz auch außerhalb des Wundbereiches im übrigen Körper auftreten kann, wenn die Verbrennung mehr als 30% der Körperoberfläche bedeckt. Aus den geschädigten Zellen treten Salze, Wasser und Proteine, von diesen als erstes die Albumine, aus und reduzieren damit die Wasserbindungsfähigkeit und Suspensionsstabilität des Blutes. Dies hat andererseits eine Verlangsamung des Blutstromes, einen Blutdruckabfall, eine Bluteindickung, die Freisetzung von Katecholaminen und kompensatorische Vasokonstriktionen zur Folge. Alle diese Vorgänge begünstigen über die Freisetzung von freien Fettsäuren wiederum die Störung der Gerinnungsfähigkeit und führen somit zur Thrombenbildung (Sludge Phänomen) und zur Verstärkung der Schocksymptome. Die Hypovolämie wird vom Organismus mit einer zunächst sinnvollen Gegenregulation beantwortet, nämlich der Kreislaufzentralisation. Dabei wird die Durchblutung der Peripherie zugunsten der Sauerstoffversorgung der lebenswichtigen Organe Herz und Gehirn gedrosselt. Dies geschieht über die bereits erwähnte Ausschüttung von Katecholaminen durch die Nebenniere. Dabei können 2-3 Stunden nach dem Unfall Adrenalin und

Noradrenalinwerte gemessen werden, die 20- bis 30-fach über den Normalwerten liegen. Hält die Kreislaufzentralisation an, so stellen sich Schädigungen ein, die durch die Hypoxie und die Anhäufung von sauren Stoffwechselprodukten in eine schwere metabolische Acidose münden. Schließlich werden auch durch die enggestellte Peripherie an die Herzleistung erhöhte Anforderungen gestellt, die wiederum den Schock begünstigen (4, 5, 16, 137, 156, 159, 191, 192).

Untersuchungen der Mikrozirkulation nach verschiedenen starken Verbrennungen haben gezeigt, daß noch bis 72 Stunden nach der Verbrennung die Perfusion auf Werte zwischen 34% bis 50% abfallen kann. Ausschlaggebend hierfür ist die Intensität der Verbrennung (77). Hinzu kommt, daß die geschädigten kollagenen Fasern sich stärker vernetzen, vermehrt Salze und Wasser aufnehmen und dadurch das Brandödem verstärken (16, 155).

Alles dies führt zu einem kontinuierlichen Flüssigkeitsverlust über mindestens 48 Stunden und damit zum protrahierten hypovolämischen Schock. Klinisch äußert sich dieser in einem erniedrigten Venen- und arteriellen Systemdruck, Tachykardie, schweißnasser, blasser und kalter Haut, in Unruhe bis Apathie sowie in ausgeprägter Oligurie und Durstgefühl. Das Ödem kann bei Verbrennungen von mehr als 25% der Körperoberfläche ein Zehntel des Körpergewichtes ausmachen. Das Blutvolumen verringert sich um 15% bis 30% und dies oft schon innerhalb der ersten 2 Stunden (156, 159).

Wird der nötige Flüssigkeitsersatz zu spät oder unzureichend gegeben, schließt sich der "circulus vitiosus" des Hitzeschocks. Mikrozirkulationsstörungen und Hypoxie beschränken sich nicht mehr auf den Verbrennungsbezirk. Der

Organismus wird dadurch in ständig zunehmendem Maße gezwungen, seine Energie auf dem Wege der anaeroben Glykolyse zu gewinnen, massive Stoffwechselstörungen sind die Folge (47, 77, 100, 137, 187, 191, 192). Es kommt zu der verstärkten Anhäufung von sauren Stoffwechselprodukten und zu einer Lactatacidose. Der Lactatspiegel im Plasma kann dabei bis zu 350% seines Normwertes erreichen. Durch die Acidose wird die bereits erwähnte Stimulierung der Nebennierenrinde wiederum verstärkt. Sie führt aber auch im Verbrennungsbereich zum Abbau energiereicher Phosphatverbindungen. Der ATP-Spiegel sinkt z.B. deutlich unter seinen Normbereich. Das 2,3-Diphosphatglycerat (2,3-DPG), das in den Erythrozyten die Affinität des Hämoglobins zum Sauerstoff reguliert, wird ebenfalls sehr stark reduziert. Der Glukosespiegel steigt innerhalb der ersten 12 Stunden an, wird aber gefolgt von einer bis zur 72. Stunde zunehmenden Hypoglykämie. Diese wird dann in den nächsten Tagen wieder abgebaut. Es kann jedoch um den 15. Tag nach der Verbrennung zu einer erneuten Hypoglykämie und damit zu einer Krise kommen (137, 187, 191, 192).

Durch Membranschädigungen an den Mitochondrien wird vermehrt Malatdehydrogenase (MDH) freigesetzt. Dieses Enzym katalysiert im Citratzyklus die Umwandlung von Malat in Oxalacetat (47).

Nach Kenntnis dieser umfangreichen Störungen im Bereich des Stoffwechsels verwundert es nicht, daß oft nach zunächst scheinbarer Erholung die hypoxischen, schockbedingten Organschäden noch bis zu 2 Wochen nach der Verbrennung zum Tode führen können. Besonders intensiv wurden in diesem Zusammenhang die Schäden an der Leber, dem zentralen Entgiftungsorgan, untersucht. Wie bereits erwähnt, können sehr bald histochemische Veränderungen nachgewiesen werden. Histologisch fällt auf, daß sich die Leberparenchym-

zellen innerhalb der ersten 24 Stunden signifikant vergrößern. Besonders auffällig ist dabei die Zunahme des Kernvolumens, was übrigens auch in Pankreas und Nebenniere beobachtet wurde (75, 76, 96, 145, 187).

Um den 3. Tag tritt eine gewisse Normalisierung ein, die aber durch eine erneute Zunahme am 8. Tag (Nebenniere), am 12. Tag (Pankreas) bzw. 15. Tag (Leber) abgelöst wird. Im Hinblick auf die Schäden am System der Infektabwehr ist interessant, daß parallel zu diesen Veränderungen die Kupferschen Sternzellen signifikant abnehmen (67, 145).

Die Störungen im Elektrolythaushalt beeinträchtigen natürlich in erster Linie auch die Nierenfunktion und können bis zum völligen Nierenversagen führen (76). Im Bereich der Nephrone wurden sehr früh histochemische Ausfallerscheinungen registriert. Neben der Zunahme des Harnstoffspiegels steigen auch die Werte für Proteine, Leukozyten und Salze im Harn. Es tritt eine Oligurie auf, wobei der abgesetzte Harn "maschinenölartig" ist.

In den letzten Jahren konnte schließlich nachgewiesen werden, daß die jahrhundertealte Vermutung, daß in Brandwunden ein Toxin gebildet wird, richtig ist (11, 98, 100). Dieses Verbrennungstoxin entsteht durch die Polymerisation von bestimmten, in der Haut vorkommenden Lipid-Protein-Komplexen. Die weit verbreitete Meinung, Hitzeeinwirkung führe zur Bildung von toxischen Protein-Abbauprodukten, konnte durch Allgöwer (11) eindeutig widerlegt werden. Ihm gelang es, durch Versuche an der Mäusehaut einen hitze-induzierten, toxischen Faktor zu isolieren, der ein Polymer natürlich vorkommender monomerer Lipoproteine darstellt. Eine Beteiligung des Kollagens konnte ausgeschlossen werden. Im Mäuseversuch bestand eine deutliche Abhängigkeit der Mortalität von der Menge der gebildeten Lipoprotein-Polymere. Ob-

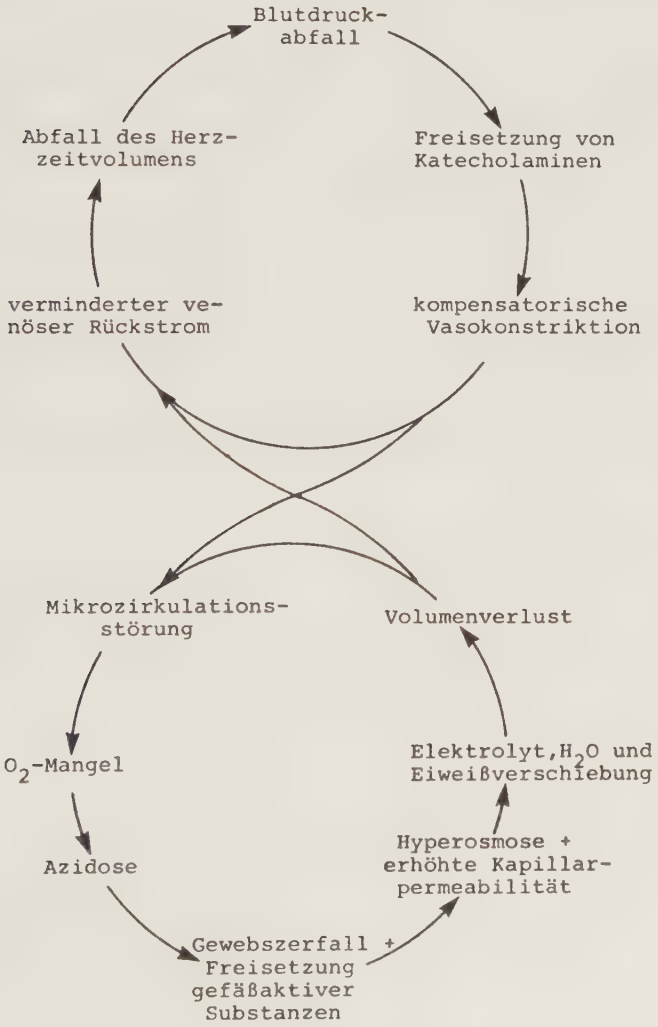
wohl die Ergebnisse derartiger Tierversuche nicht uneingeschränkt auf die Verhältnisse beim Menschen projiziert werden können, muß doch damit gerechnet werden, daß auch hier toxische Substanzen zu einer Verschlimmerung des Krankheitsgeschehens führen. Als sicher gilt gegenwärtig allerdings, daß bei Verbrühungen kein Verbrennungstoxin gebildet wird (100).

Trotz der zahlreichen und vielfältig miteinander korrespondierenden Störungen, die zur Entstehung und Unterhaltung des Hitzeschocks führen, kann man im Hinblick auf die beteiligten Ursachen eine primäre und sekundäre Phase, die allerdings fließend ineinander übergehen, unterscheiden. Primär ausgelöst wird der Hitzeschock durch thermische Schädigung. Die dadurch entstehenden Störungen, wie Mikrozirkulationsstörungen, Verminderung der Suspensionsstabilität des Blutes und der Fließeigenschaften, sowie die mechanische Kompression in den angrenzenden Gebieten, führen dann durch die daraus resultierende Hypoxie sekundär zur Verstärkung des Schocks und zum protrahierten Verlauf. Dieser kann im ungünstigsten Fall in der 2. Woche in einen septischen oder auch in einen hämorrhagischen Schock übergeführt werden.

In der von Hettich et al. (77) entworfenen Abbildung wurde versucht, dieses komplizierte Geschehen schematisch darzustellen (Abbildung 2).

Die bei der Verbrennungskrankheit ablaufenden pathophysiologischen Vorgänge und Dysregulationen sind komplex, greifen ineinander und beeinflussen sich gegenseitig. Von allen in Betracht kommenden Dysregulationen steht die Störung der Hämodynamik im Vordergrund. Die ausgedehnte Verbrennung 2. und 3. Grades führt in kurzer Zeit zu einem schweren Kreislaufschock, und viele im weiteren Krankheitsverlauf auf-

Abbildung 2: Rückkoppelungsmechanismen beim Hitzeschock (nach Hettich et al.,1975)



tretende Organschäden haben ihre Ursache, zumindest teilweise, in dieser Kreislaufstörung. Für den Verbrennungsschock gilt grundsätzlich das gleiche wie für jeden hypovolämischen Schock. Auch hier kommt es über eine Verminderung des Stromzeitvolumens zur peripheren Mangeldurchblutung, zur gestörten Mikrozirkulation, zur Gewebshypoxydose und schließlich zusätzlich, beim Eintritt einer Dekompensation, zu metabolischen Störungen. Trotzdem gibt es beim Verbrennungsschock einige Besonderheiten, er ist in der Regel exzessiver, hält länger an und bedarf besonderer therapeutischer Maßnahmen.

Aufgrund verschiedener Ursachen und des Zeitpunktes des Auftretens sind während der Verbrennungskrankheit zwei Formen von Kreislaufdysregulationen zu unterscheiden:

1. Der Schock in der Frühphase der Verbrennungskrankheit, 1. - 3. Tag,
2. der Schock in der Spätphase der Verbrennungskrankheit, 4. - 21. Tag.

2.2.1. Andere Schockformen

Nach der Art ihrer Entstehung und den pathogenetischen Verlaufsformen werden die einzelnen Schockformen im allgemeinen 6 verschiedenen Gruppen zugeordnet:

a) dem hypovolämischen Schock,
b) dem kardiogenen Schock,
c) dem neurogenen Schock,
d) dem septischen Schock,
e) dem anaphylaktischen Schock und
f) dem toxischen Schock.

Da sowohl bei den Ursachen wie auch bei der Pathogenese der einzelnen Formen fließende Übergänge sowie verschiedene

Schockformen gleichzeitig bestehen können, hat eine derartige Unterteilung selbstverständlich hauptsächlich didaktische Gründe. Die Tabelle 1 bringt eine leicht modifizierte Systematisierung der Schockformen nach Allgöwer (14).

a) Hypovolämischer Schock

In Bezug auf die Häufigkeit und die klinische Bedeutung nimmt der Schock durch Hypovolämie gegenüber allen anderen Schockformen eine deutliche Vorrangstellung ein. Er entsteht durch akute und subakute Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens. Durch Abnahme des venösen Rückflusses kommt es zur erheblichen Verringerung des Herzminutenvolumens und zur Mangelperfusion der Peripherie. Da die hämodynamischen, klinischen und metabolischen Veränderungen meist den intrevasalen Volumenverlusten parallel laufen, ist die Unterteilung in Schockphasen und damit die klinische Einschätzung des Schweregrades besser möglich als bei anderen Schockformen. Eine zwar willkürliche, aber praktikable Einteilung für den hypovolämischen Schock kann nach den jeweiligen überwiegenden Verlusten von Blutkomponenten erfolgen:

1. Reine oder überwiegende Blutverluste
   (Hämorrhagischer Schock)
2. Blut- und Plasmaverluste
   (Traumatischer Schock)
3. Vorwiegend Plasmaverluste
   (Verbrennungsschock)
4. Überwiegende Hydromineralverluste
   (Dehydratationsschock)

Tabelle 1: Schockformen und ihre Ursachen
(modifiziert nach Allgöwer, 1975)

Schockform	Ursachen
a) Hypovolämischer Schock	
1. Hämorrhagischer Schock	Blutverlust plus geringes Gewebetrauma, z.B. durch Messerstichverletzung (Metzger) oder massive gastrointestinale Blutungen (Ulcera)
2. Traumatischer Schock	Blutverlust plus ausgedehntes Gewebetrauma, z.B. multiple Frakturen mit Muskelquetschungen (Verkehrsunfälle) oder massive intraoperative Blutungen (früher auch Operationsschock genannt)
3. Hitze- bzw. Verbrennungsschock	vor allem Plasmaverlust (oft gefolgt von septischen oder toxischen Schock)
4. Dehydratationsschock	vor allem Wasser- und Elektrolytverlust
b) Kardiogener Schock	Herzinfakt, Pericardtamponade, Lungenembolie
c) Neurogener Schock	funktionelle und/oder organische Störung des zentralen Nervensystems, z.B. nach Schädel-Hirn-Trauma
d) Septischer Schock	Sepsis
e) Anaphylaktischer Schock	Antigen-Antikörper-Reaktion
f) Toxischer Schock	verschiedene Toxine (z.B. Bakterien-, Verbrennungstoxine)
	anaphylaktoide Substanzen (z.B. Dextrane)

Die Toleranz des Organismus bzw. der Einzelorgane gegen Blutverlust hängt von folgenden Faktoren ab:

1. Verlorene Blutmenge
2. Schnelligkeit des Blutverlustes
3. Ausgangssituation des Organismus und seine Kompensationsfähigkeit.

Desweiteren sind schädigende Einflüsse Anästhesie/Chirurgie, Hypermetabolismus, häufige Gerinnungsstörungen und Fettembolie. Übergänge in andere Schockformen sind häufig (55, 63, 105).

b) Kardiogener Schock

Kardiogener Schock wird durch primäre Erkrankungen des Herzens, die mit akuter oder subakuter Störung der Herzentleerung und/oder Herzfüllung einhergehen, ausgelöst. Die daraus resultierende Mangeldurchblutung macht sich sowohl in der Peripherie als auch an den Vitalorganen bemerkbar. Eine andauernde Zentralisation über Stunden bis Tage ist häufig anzutreffen.

Als häufigste Ursache, die zu einer Entstehung eines kardiogenen Schocks führt, steht der Herzinfarkt, gefolgt von nicht infarktbedingten Rhythmusstörungen, myogenen Herzinsuffizienzen verschiedener Genese, Herzoperationen sowie das akute Cor pulmonale. Als Folge der akuten hochgradigen Leistungsminderung des linken Ventrikels ist das Schlagvolumen im kardiogenen Schock drastisch herabgesetzt. Ebenso ist das Herzzeitvolumen und der Herzindex vermindert. Nur in Fällen mit einer kompensatorisch gesteigerten Herzfrequenz kann das Herzzeitvolumen innerhalb normaler Grenzen liegen. Der enddiastolische Füllungsdruck im linken Ventrikel und der linke Vorhofdruck sind erhöht. Dieses Verhalten kann einerseits als Kompensationsmechanismus zur

Erhöhung des Herzzeitvolumens verstanden werden, andererseits ist es als Zeichen der akuten Linksinsuffizienz aufzufassen. Der periphere Gefäßwiderstand zeigt kein einheitliches Verhalten. Normalerweise kommt es jedoch zu einem Anstieg des Widerstandes. Der Blutdruck kann je nach seiner Ausgangslage erniedrigt, unverändert oder erhöht sein. Der ZVD und Pulmonalarteriendruck werden im kardiogenen Schock nach einem Herzinfarkt in 50-80% der Fälle erhöht gefunden. Obwohl die schwere Störung der kontraktilen Funktion des Herzens mit ihren Auswirkungen auf die Hämodynamik Voraussetzung zur Ausbildung eines kardiogenen Schocks ist, wird das Schocksyndrom erst durch die Beeinträchtigung der peripheren Strombahn mit ihren Folgen gekennzeichnet (55, 63, 105).

c) Neurogener Schock

Diskoordinationen des neurovegetativen Systems können trotz normalen Blutvolumens und ausreichender Herzleistung zu einem Zustandsbild führen, das als neurogener Schock bezeichnet wird. Im einzelnen können dafür folgende Ursachen verantwortlich sein:

a) Hemmung vegetativer Zentren im Zentralnervensystem,
b) Hemmung der ganglionären Übertragung durch Ganglienblocker
c) Aufhebung des Speichervermögens für Noradrenalin in den postganglionären Nervenendigungen,
d) Blockierung der Katecholaminrezeptoren.

Die an sich seltene durch sympathische Insuffizienz verursachte Schockform ist nach Läsionen oder Erkrankungen im Bereich des Hypothalamus zu beobachten. Auch der Abfall der Plasmakatecholamine infolge Nebenniereninsuffizienz oder die diabetische Neuropathie kann Ursache dieses Schock-

bildes sein. Ebenso können auch Ganglienblocker und andere sympathikolytisch wirkende Medikamente dafür verantwortlich sein. Der Verlust der normalen Vasomotorenfunktion verursacht orthostatische Blutvolumenverschiebungen, die durch Kompensationsmechanismen nicht mehr ausgeglichen werden können. Die Herzfrequenz verhält sich uncharakteristisch und steigt nur selten an. Der Blutdruck - insbesondere der diastolische Druck - sinkt, wobei es jedoch nicht zu einer Zentralisation kommt. Mit der daraus folgenden Verlagerung des Blutvolumens in die Kapazitätsgefäße wird der venöse Rückstrom reduziert und damit Schlag- und Minutenvolumen vermindert. Von der Minderdurchblutung sind in diesen Fällen deshalb auch Herz und Hirn betroffen (55, 63, 105).

d) Septischer Schock

Die meisten Todesfälle bei septikämischen Erkrankungen werden gegenwärtig durch einen septischen Schock verursacht. Als Ursache für den Übergang von einer Sepsis zu einem septischen Schock wurden direkt oder indirekt gefäßwirksame Toxine angesehen, weshalb man oft auch von einem septisch-toxischen Schock spricht. Die Toxine wurden entweder von gram-positiven Bakterien ausgeschieden (Ektotoxine) oder sie stammen aus der Bakterienwand gram-negativer Erreger und werden beim Zerfall der Bakterien frei (Endotoxine).

Die Verschiedenheit der immunologischen oder biochemischen Wirkung dieser Toxine führt zu den unterschiedlichen klinischen und hämodynamischen Symptomen, die man beim Schock beobachten kann. Die wechselnden Untersuchungsergebnisse sind jedoch auch von dem jeweiligen Schockstadium abhängig: Die gram-negativen Bakterien, die meist einen schweren Verlauf auslösen, bewirken in einer frühen Phase durch Mediatoren wie Histamin und Serotonin eine Konstriktion der

Venolen, welche vor allem im abdominellen Bereich zur Sequestrierung von Blut ("pooling") führt. In der Folge sinkt der venöse Rückfluß zum Herzen und damit das Herzzeitvolumen. Im kleinen Kreislauf führt der Venolenspasmus zu pulmonal-arterieller Hypertension. In der nachfolgenden Kompensationsphase wird diese Venensperre teilweise durch Eröffnung arterio-venöser Shunts umgangen; gleichzeitig wird der arterioläre Widerstand im Sinne eines Regulationsmechanismus zur besseren Durchblutung lebenswichtiger zentraler Organe erhöht. In der Spätphase treten wie bei allen Schockformen die Zeichen gestörter Mikrozirkulation durch Stase und disseminierte intravasale Gerinnung sowie die Folgen einer hypoxisch bedingten Milchsäureacidose in den Vordergrund.

Warum nur ein Teil der Patienten einen septischen Schock bekommt, ist unklar. Offensichtlich bestehen Beziehungen zur Gesamtanzahl der in die Blutbahn eingeschwemmten Keime. Schwere Grundkrankheiten begünstigen das Auftreten eines septischen Schocks. Häufig sind Unterbauchoperationen, besonders urologische Operationen, vorausgegangen. Klinisch ist eine Unterteilung in Frühphase und Spätphase eines septischen Schocks sinnvoll. Das wichtigste Symptom in der Frühphase ist der Schüttelfrost mit schnellem Fieberanstieg. Die Haut der Patienten ist hierbei noch warm und rosig. Der Blutdruck braucht noch nicht erniedrigt zu sein. Viele Patienten sind verwirrt, oft bestehen Diarrhöen und Erbrechen. Initial kommt es nach Einschwemmung der Bakterien zu einer kurzdauernden Granulozytopenie.

In der Spätphase des septischen Schocks sind die Patienten blaß mit kalter schweißbedeckter Haut. Die ausgeprägte therapieresistente Hypotonie führt über eine Schockniere zum Nierenversagen. Es kann zum Auftreten einer Schocklunge, einer Verbrauchskoagulopathie, gelegentlich auch eines

Ikterus oder eines Lungenödems kommen. In dieser Phase besteht eine zum Teil exzessiv hohe Leukozytose mit Linksverschiebung. Die Transaminasen,insbesondere die GOT, aber auch der Blutzucker, manchmal auch die Amylase, sind erhöht.

In der Spätphase eines septischen Schocks besteht häufig kein Fieber mehr. Da die Frühphase eines septischen Schocks übersehen oder fehlgedeutet werden kann, sind Fehlbeurteilungen in der Klinik möglich.

e) Anaphylaktischer Schock

Der anaphylaktische Schock beruht auf Antigen-Antikörper-Reaktionen im Verlaufe von humoralen, sofortreagierenden Allergien (immediate type). Führt man einem sensibilisierten Individuum, d.h. einem Individuum, das durch einen früheren Antigenkontakt entsprechende Antikörper gebildet hat, erneut Antigen zu, werden über diese Antigen-Antikörper-Reaktionen Mediatoren (Histamin, Serotonin usw.) aus den Mastzellen freigesetzt. Die freiwerdenden Mediatoren induzieren die klinischen, faßbaren Symptome. Der anaphylaktische Schock ist dosis-unabhängig. Er kann innerhalb von Sekunden bis wenigen Minuten (akuter Schock) bzw. einigen Stunden (protrahierter Schock) auftreten. Die morphologischen und funktionellen Schädigungen bestehen in einer Steigerung der Kapilarpermeabilität, Vasodilatiation, Kontraktion der glatten Muskulatur, Verlängerung der Erinnerungszeit, Leukozytenemigration und einer Stimulierung der Schmerzfasern.

Der anaphylaktische Schock kann, wenn er rechtzeitig erkannt wird, mit Corticosteroiden und Antihistaminika behandelt werden.

f) Toxischer Schock

Beim toxischen Schock liegen ähnliche Verhältnisse wie beim septischen Schock vor, nur daß hier die Vorgänge durch Toxine unterschiedlicher Herkunft (Bakterientoxine, Verbrennungstoxine, synthetische Substanzen) ausgelöst werden. Manche dieser Toxine setzen Histamin aus den Mastzellen frei und induzieren damit ein klinisches Bild, das vom anaphylaktischen Schock nicht zu unterscheiden ist. Man spricht in diesen Fällen vom anaphylaktoiden Schock. Im Gegensatz zum anaphylaktischen Schock spielt hier aber die Dosierung eine wichtige Rolle.

3. Auswirkung einer exogen erzeugten Hyperthermie (Hitzeschock) auf die Infektabwehr

3.1. Einführung

Niemand wird bezweifeln, daß die vorher beschriebenen Störungen am Gesamtorganismus auch massiven Einfluß auf die Quantität und Qualität der Abwehrfunktionen nehmen, weiß man doch aus der Praxis, daß bei brandgeschädigten Patienten mit einer erneuten Krise in der 2. bis 3. Woche gerechnet werden muß. Greuer (67) spricht in diesem Zusammenhang von der "Phase des Spättodes", die bevorzugt durch Infektionen ausgelöst wird. Aber auch andere Autoren sind sich darüber im klaren, daß nach der Überwindung der ersten gravierenden Schocksymptome die Hauptgefahr durch Infektionen droht (12, 13, 14, 135, 136, 137, 152, 159, 194, 195). Dieses Risiko konnte in den letzten Jahren zwar durch die Anwendung moderner Antibiotika und Chemotherapeutika sowie antiseptischer Maßnahmen (laminar air flow usw.) sehr stark eingeschränkt werden, völlig gebannt ist es aber bis heute nicht. Man rechnet, daß ca. 30% aller Todesfälle auch heute noch auf Infektionen zurückgeführt werden müssen (159). Der Hauptgrund liegt wohl darin, daß bisher viel zu wenig daran gedacht wurde, daß das Abwehrsystem nicht nur die Aufgabe hat, körperfremde Zellen oder Mikroorganismen unschädlich zu beseitigen, sondern auch für die Beseitigung geschädigter, entarteter oder abgestorbener körpereigener Zellen verantwortlich ist. Diese Funktion wird im Falle einer schweren Brandverletzung bis an die Grenzen der Belastbarkeit beansprucht. Es ist deshalb verständlich, daß an sich harmlose Mikroorganismen, die zudem durch ihre geringe Antigenität die Abwehrmechanismen kaum oder nur schwach zu stimulieren vermögen, in einen derartigen Zustand viel häufiger unnatürlich gute Vermehrungschancen bekommen und zu krankhaften Prozessen führen können (s. auch Kap. 3.4.).

Ob und welche Möglichkeiten die moderne Medizin hat, um dieses Problem anzugehen, hängt in starkem Maße davon ab, daß es ihr gelingt, die Abwehrmechanismen eines Brandverletzten zu schützen oder evtl. sogar zu unterstützen. Erste Voraussetzung hierfür ist die genaue Kenntnis dieser Mechanismen, ihrer Wirkungsweise und der Schäden, die durch Verbrennungen an ihnen entstehen können. Sie sollen im folgenden kurz umrissen werden.

3.2. Begriffsbestimmung

Mensch und Tier leben von Geburt an in einer keimhaltigen Umwelt und müssen sich mit ihr, besonders mit ihren potentiell krankmachenden Anteilen (Viren, Bakterien, Pilzen, Protozoen, metazoischen Parasiten), auseinandersetzen. Eine erfolgreiche Auseinandersetzung bildet die Grundlage für die Gesunderhaltung eines Individuums und ermöglicht es ihm, in der keimhaltigen Umwelt zu leben.

Dem Organismus stehen für diese Infektabwehr im breitesten Sinne eng ineinander greifende Abwehrsysteme zur Verfügung. Mit höherer Differenzierung der Organismen werden sie vielgestaltiger, mehrstufig und in Richtung Spezifität wirksamer.

Bereits niedrige Metazoen (Coelenteraten) verfügen über primitive Abwehrmechanismen, die es ihnen gestatten, Fremdpartikel zu phagozytieren und auszuscheiden. Ein komplizierteres, gestaffeltes, mehrstufiges Abwehrsystem, das zudem über eine hohe Spezifität verfügt, besitzen aber erst die Wirbeltiere. Ferner ist die Gliederung in humorale und zelluläre Systeme der spezifischen Abwehr ein Charakteristikum höher organisierter Tiere. Erst ab den Fischen entsteht parallel mit der Entwicklung eines lymphatischen Organs, des Thymus, und anderer lymphatischer Gewebe, die Fähig-

keit, spezifische Antikörper zu bilden. Ähnlich wie eine zunehmende Ausbildung der immunologischen Kompetenz mit steigender systematischer Differenzierung des Organismus erfolgt, ist auch eine Reifung der Abwehrmechanismen im Verlauf der Ontogenese zu beobachten. Sowohl der Foetus als auch der Neugeborene sind in ihrer Fähigkeit zur Infektabwehr beschränkt. Wenn auch die Geburt im Rahmen der Ausbildung der Abwehrmechanismen keinen so gravierenden Einschnitt bedeutet wie früher angenommen wurde, so erfolgt doch eine allmähliche Reifung der Infektabwehr durch den intensiver werdenden Kontakt mit der erregerhaltigen Umwelt nach der Geburt.

Vögel und Säuger besitzen das am höchsten differenzierte Abwehrsystem. Funktionell hat man dabei grundsätzlich zu unterscheiden zwischen erregerunspezifischen, d.h. gegen eine Vielzahl von Infektionserregern gerichteten Abwehrvorgängen und spezifischen, sich nur gegen ganz bestimmte Erreger und ihre Antigene entwickelnden Abwehrmechanismen. Die im Leben erworbene Widerstandsfähigkeit eines Organismus gegenüber Infektionserregern und ihren Giften ist zunächst pauschal als Immunität angesprochen worden. Dabei differenzierte man nicht zwischen Erreger- und Antigenspezifischer und Erreger- und Antigen-unspezifischer Immunität. Heute wird der Begriff "Immunität" überwiegend (auch im internationalen Sprachgebrauch) für die erworbene Widerstandskraft eines Organismus gebraucht, die streng Erreger- bzw. Antigen-spezifisch ist.

Für die Nicht-Erreger- bzw. Nicht-Antigen-spezifische, erworbene Widerstandskraft gibt es bis jetzt die unterschiedlichsten Bezeichnungen. Am häufigsten wird hierfür "unspezifische Immunität" (unspecific immunity) gebraucht. Für die molekularbiologisch orientierten "Immunologen" ist dieser Begriff ein Widerspruch in sich. Man ist deshalb

teilweise auf den Begriff "Resistenz" ausgewichen, obwohl diese Bezeichnung seit langem für einen völlig anderen Sachverhalt bereits belegt ist. Um diesen Widerspruch zu entgehen, differenzierte man zwischen angeborener (passiver, inerter) Resistenz und erworbener (aktiver) Resistenz. Auch diese Version ist nicht befriedigend. Aus diesem Grunde wurde von Mayr et al. (129) für den Nicht-Erreger-spezifischen und Nicht-Antigen-spezifischen, erworbenen Schutz von Mensch und Tier gegen Infektionen, Gifte und Antigene der Begriff "Paramunität" inauguriert.

So wie man unter "Immunität" den spezifischen Schutz gegen eine ganz bestimmte Infektionskrankheit versteht, soll der Begriff "Paramunität" einen Nicht-Erreger und Nicht-Antigen-spezifischen Schutz eines Individuums gegenüber einer Mehrzahl ganz unterschiedlicher Infektionskrankheiten beschreiben. "Paramunität" schließt auch die früher gebrauchten Bezeichnungen Premunition, Praemunität, Depressionsiimunität und "unspezifische Resistenz" mit ein.

In der Natur lassen sich Paramunität und Immunität selbstverständlich nie so klar voneinander abgrenzen. Sie gehen wechselseise ineinander über und sind wie ein Netzwerk eng miteinander verbunden. Bestimmte Mechanismen können in beiden Systemen sogar identisch oder funktionell gekoppelt sein. Hierdurch ergibt sich ein nahtloser Übergang von einem Abwehrsystem in das andere.

Neben der Immunität und der Paramunität sind für die Infektabwehr noch folgende Begriffe wichtig:
1. Resistenz
2. Allgemeine Abwehrmechanismen.
Resistenz gegenüber pathogenen Mikroorganismen und Giften ist eine genetisch determinierte, Spezies-spezifische Eigenschaft. Das Gegenteil von Resistenz ist die Disposition;

die entsprechenden Begriffe im deutschen Sprachgebrauch lauten: Unempfänglichkeit und Empfänglichkeit. Die Resistenz kann im Laufe des Lebens beim Individuum nicht erhöht, wohl aber durch Hunger, Fehlernährung, Stress u.a. vermindert werden. Die Resistenz einer Tierart dagegen läßt sich durch selektive Züchtung erhöhen und führt zur Selektion von Nutz- und Versuchstier-Zuchten, die veränderte Resistenzverhältnisse aufweisen.

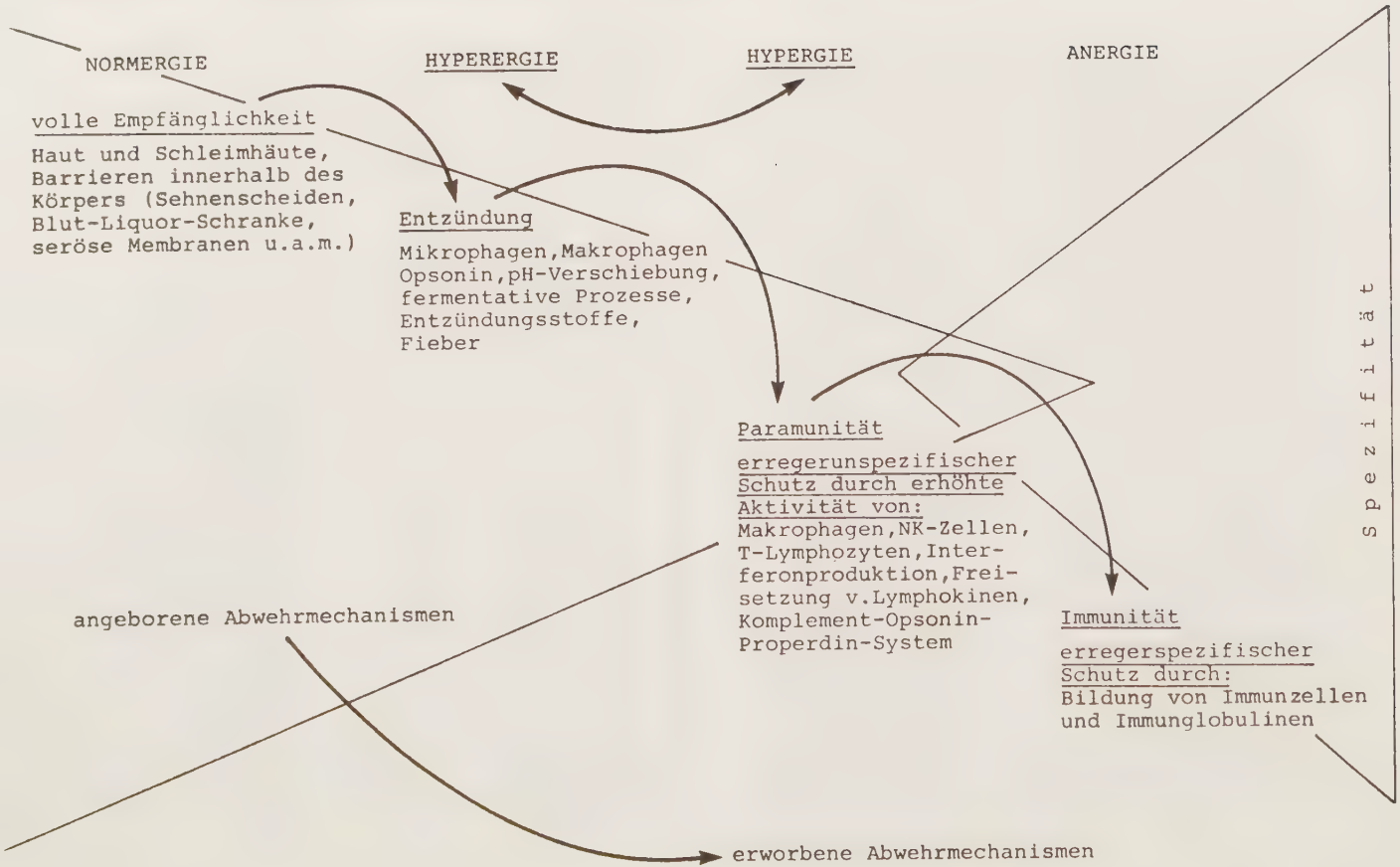
Die allgemeinen Abwehrmechanismen eines Individuums gegen Infektionserreger reichen von der Haut mit ihrem Säuremantel und den Schleimhäuten mit ihrer Sekretion, über Barrieren innerhalb des Körpers, z.B. der Blut-Liquor-Schranke, bis hin zum Fieber und Entzündungsstoffen.
Die Abbildung 3 gibt einen schematischen Überblick über diese Vorgänge.

3.3. Stufenschema der Infektabwehr

Die hochentwickelten Organismen benutzen bei der Auseinandersetzung mit ihrer keimhaltigen Umwelt, besonders mit den pathogenen Erregern, nicht sofort ihr gesamtes, vielschichtiges Abwehrsystem in toto, sondern wehren sich stufenweise. Dabei kommen zuerst allgemeine, unspezifische Mechanismen zum Einsatz, die den Organismus wenig belasten. Erst wenn der Infizierungsvorgang nicht gestoppt werden kann, werden immer wirksamere Abwehrvorgänge in Tätigkeit gesetzt (vgl. Abb. 3).

Zunächst setzen die äußere Haut, die Schleimhäute und die im Körperinneren befindlichen Barrieren dem Eindringen eines Erregers einen mechanischen, unspezifischen Widerstand entgegen. Eine Vielzahl von Infizierungsvorgängen wird allein hierdurch bereits beendet. Ist aus der Infizierung eine Infektion geworden, dann wehrt sich der Organismus zuerst lo-

Abbildung 3: Kaskade der Infektabwehr (nach Mayr et al. 1983 (129))



kal über die Entzündung und damit zusammenhängenden Mechanismen.

Reichen diese allgemeinen Infektabwehrmechanismen nicht aus, werden kompliziertere Systeme stufenweise eingeschaltet, um die Infektion zu beenden. Das heißt, durch die Auseinandersetzung mit dem Erreger entwickelt der Makroorganismus allmählich einen Zustand erhöhter Abwehrbereitschaft, der aber zunächst noch erreger- und antigen-unspezifisch ist und heute, aufgrund von intensiven Studien einer Arbeitsgruppe um Mayr, als Paramunität bezeichnet wird (129).

Die funktionellen Grundlagen einer Paramunität sind komplex und beruhen hauptsächlich auf einer Steigerung der Phagozytoseleistung und der Stimulierung humoraler Abwehrfaktoren, insbesondere des Opsonin-Properdin-Komplementsystems, auf einer Aktivierung der T-Lymphozyten, auf einer Produktion bzw. Freisetzung von Interferon und auf einer Stimulierung der spontanen zellvermittelten Zytotoxizität NK-(natural killer) Zellen.

Mit Fortschreiten der Infektion geht die erreger-unspezifische Abwehr mehr und mehr in eine spezifische, in den Zustand der Immunität, über (vgl. Abb. 3).

Für die spezifische Abwehr eines körperfremden Antigens stehen dem Warmblüter zwei funktionell unterschiedliche Mechanismen zur Verfügung: Die Immunzelle, als Substrat der zellulären Immunität, und der Antikörper, als Funktionsträger der humoralen Immunität. Beide Immunsysteme haben ihren Ursprung in der lymphopoetischen Zellreihe. Durch Differenzierung lymphoider Stammzellen in den primären Lymphorganen entstehen je nach Art der Auseinandersetzung oder des Kontaktes mit freien oder zellgebundenen Antigenen bzw. körperfremden Zellen während der Ontogenese der Immunsysteme die

T-Lymphozyten und die B-Lymphozyten. Die T-Lymphozyten sind die Träger der zellulären Immunität. Die B-Lymphozyten werden dagegen für die Ausbildung der humoralen Immunität verantwortlich gemacht. Durch Kontakt mit freiem Antigen oder durch Vermittlung von spezifisch "vorbereiteten Antigenen" über T-Lymphozyten oder Makrophagen entstehen aus ihnen die verschiedenen Plasmazellen, deren Produkt der Antikörper ist (Abb. 4 und 5).

Die Immunität stellt den wirksamsten und höchstentwickelten Abwehrmechanismus dar, den die Natur im Verlaufe der Phylogenese der Tierarten gegen endogene und exogene Antigenbelastungen entwickelt hat. Sie ist mit dem Organismus auf eine praktische unlösbare Weise verbunden, erfährt aber während der Ontogenese eine Reifung und ist beim Erwachsenen am stärksten ausgeprägt. Infolge ihrer Spezifität und Sensibilität erfaßt die Immunabwehr auch noch so geringe antigene Variationen und ermöglicht es dadurch den hochdifferenzierten Organismen, gefahrlos zu leben. Ferner wird ein Erinnerungsvermögen an früher stattgehabte Erfahrungen mit dem Antigen entwickelt.

3.4. Hitzeschock bedingte Schäden an den Abwehrmechanismen

Das erste Anzeichen dafür, daß durch einen Hitzschock auch die Infektabwehr in Mitleidenschaft gezogen wird, ist ein signifikanter Anstieg der Leukozytenzahl (67, 75, 98, 132, 187). Bereits nach 6 Stunden liegen diese Werte weit über der Norm und steigen innerhalb der nächsten 6 Stunden noch weiter an. In kurzer Zeit wird dabei eine Verschiebung des weißen Blutbildes zugunsten der segmentkernigen neutrophilen Granulozyten beobachtet. Nach den ersten 12 Stunden nehmen dann kontinuierlich die Lymphozyten zu, um relativ

Abbildung 4: Morphologische Grundlagen immunologischer Reaktionen (nach Mayr et al. 1983 (129))

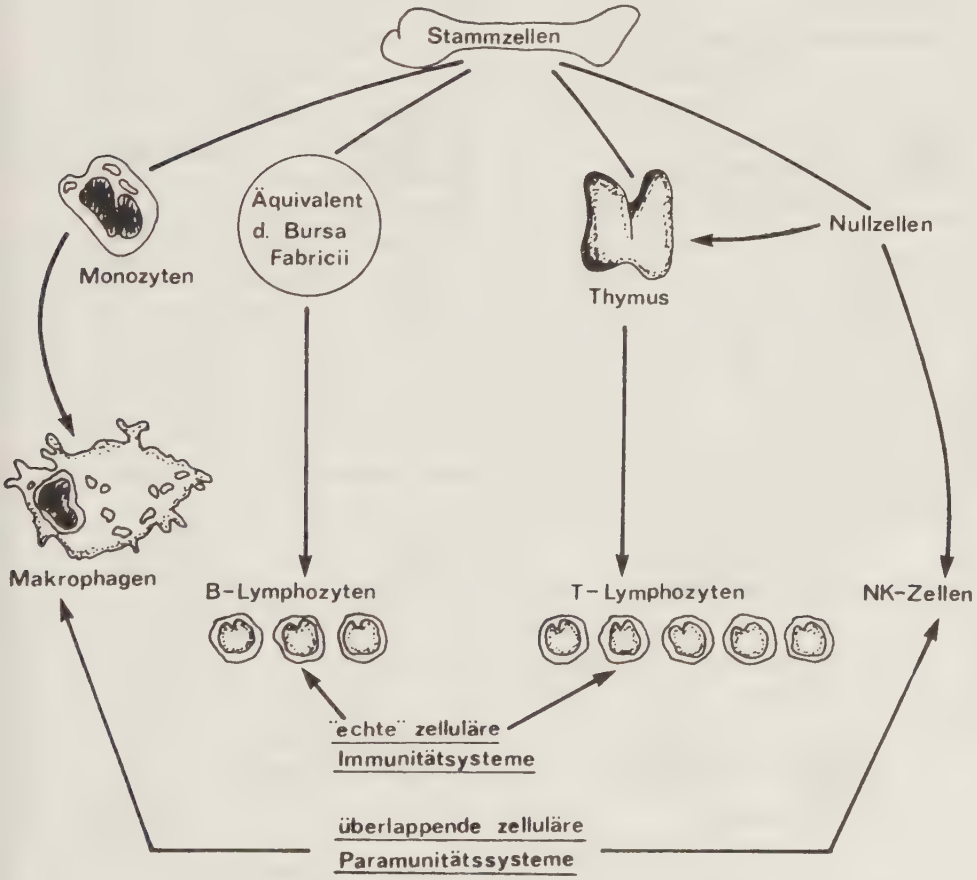
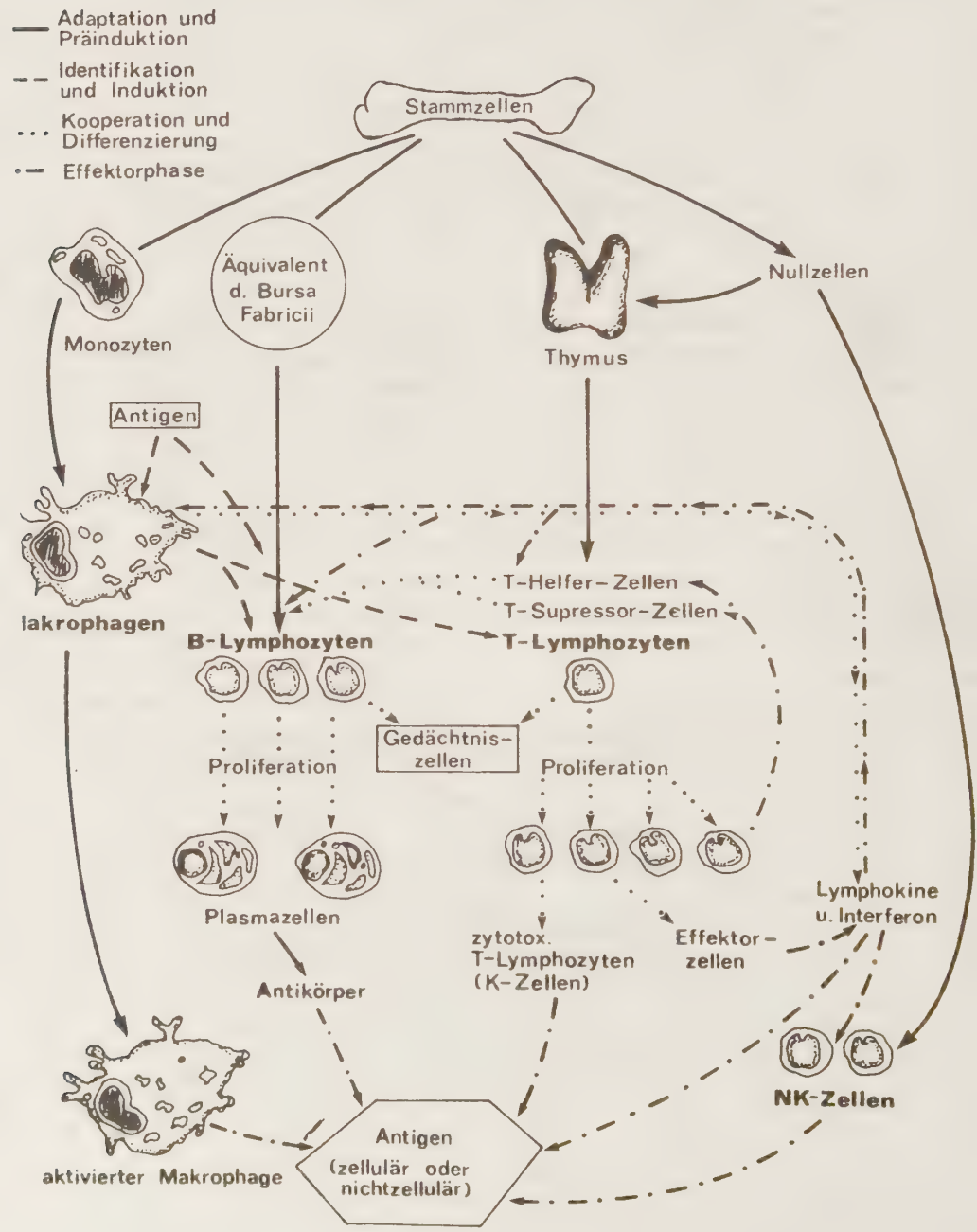


Abbildung 5: Entwicklung und Kooperation von humoralen und zellulären Immunitätsmechanismen (nach Mayr et al. 1983 (129))



bald zu dominieren. Bei der Ratte kann sich z.B. die Lymphozytenzahl von 4-5000 auf 8-10.000 erhöhen (75).

Diese Beobachtung veranlaßte eine Reihe von Autoren zu der Vermutung, daß nach Verbrennungen die Phagozytose erhöht sei (75, 187). Nähere Untersuchungen zeigten aber, daß die phagozytäre Aktivität der Neutrophilen gestört ist. Das heißt, eingedrungene Keime können zwar aufgenommen werden - die Absorptionsfunktion der Neutrophilen ist also ungestört bzw. wiederhergestellt -, die Neutrophilen sind aber nicht in der Lage, die Keime zu verdauen. Dadurch entsteht der gegenteilige Effekt: die aufgenommenen Mikroorganismen werden durch die Neutrophilen im Organismus verbreitet, die Entstehung einer Sepsis wird somit gefördert. Dieser Effekt hängt von der Menge und Aktivität der intrazellulären Enzyme in der phagozytierenden Zelle ab. An erster Stelle stehen hierbei die Lysosome, die die Funktion des "Verdauungstrakts" der Zelle ausüben (67, 98).

Hinweise auf eine Störung des reticuloendothelialen Systems lieferten auch Untersuchungen über die Veränderungen in der Leber nach schweren Verbrennungen (75, 76, 96, 145, 187). Während die Leberparenchymzellen innerhalb der ersten 24 Stunden deutlich anschwellen, wobei vor allem, wie auch im Pankreas und Nebenniere die Zunahme des Kernvolumens auffällt, und erst nach ca. 48 bis 72 Stunden ihre Normalwerte erreichen, nehmen die Kupfferschen Sternzellen deutlich ab. Nachdem die Kupfferschen Sternzellen in der Leber eine wesentliche Rolle bei der Phagozytose spielen, muß auch hier mit entsprechenden Störungen gerechnet werden.

Schließlich wurde in der letzten Zeit nachgewiesen, daß die Bakterizidie des Blutes durch einen Hitzeschock ganz oder doch zu einem großen Teil verlorengehen kann (9, 27, 67, 98, 109). Die Werte für das Serumproperdin und verschiedene

Komplementfaktoren (meist C 1-4) sinken ganz erheblich unter ihren Normbereich. Damit werden nicht nur wichtige Resistenzmechanismen, wie z.B. die Phagozytose, die Opsonierung von Bakterien, sondern auch spezifische Immunreaktionen, wie die Aktion von komplementabhängigen Antikörpern, empfindlich gestört. Daß auch die zelluläre Immunabwehr nach Verbrennungen empfindlich gestört sein kann, zeigen die Untersuchungsergebnisse von Neiland et al. (142). Die Autoren konnten nachweisen, daß die Überlebenszeit von Haut-Allotransplantaten verlängert ist.

Außerdem sank die Zahl der rosettenbildenden Zellen schon bei einer Verbrennung von 15% auf unter 50% des Normalwertes. Erst ab dem 6. Tag konnte eine zögernd einsetzende Erholung dieser Werte beobachtet werden.

Ein Hitzeschock führt demnach in Abhängigkeit von dem Grad und dem Ausmaß der Verbrennung zu einer Immunsuppression bzw. zu einer Immunparalyse. Unter einer Immunsuppression versteht man eine erworbene Minderung der Reaktionsfähigkeit der für die Immunität verantwortlichen Mechanismen, die bis zur vollständigen Unterdrückung einzelner oder aller Immunfunktionen führen kann. Im weiteren Sinne schließt dieses Geschehen auch Mechanismen ein, die nicht nur für die spezifische Infektabwehr verantwortlich sind, sondern auch bei unspezifischen Abwehrreaktionen eine Rolle spielen, wie z.B. die Makrophagen, die Interferonsynthese, die "naturalkiller" Zellen, usw. Da zwischen den unspezifischen und spezifischen Abwehrmechanismen enge Interaktionen im positiven wie im negativen Sinne bestehen, ist es nur natürlich, daß man sie auch bei einer Immunsuppression nicht voneinander trennen kann (127). Unter diesem Gesichtspunkt stellt eine Immunparalyse die extremste Form einer Immunsuppression dar. Das heißt, im Stadium der Immunparalyse liegt ein totaler Produktionsblock vor, der z.B. bei der

Ratte bis zu 8 Wochen nach der Auslösung persistieren kann. Typisch für die Immunsuppression und Immunparalyse ist, daß das Abwehrsystem zwar gestört, überlastet bzw. paralysiert ist, daß es aber nach einer gewissen Erholungsphase wieder voll funktionsfähig werden kann. Versuche mit verschiedenen bakteriellen Impfstoffen haben bewiesen, daß sich die immunologischen Mechanismen in Abhängigkeit von der Schwere des Hitzeschocks und der Verbrennungskrankheit unterschiedlich rasch erholen und bei geeigneter Vaccinierung (z.B. mehrmalige Applikation des Impfstoffes in kurzen Abständen) einen ausreichenden Immunschutz aufbauen können (6, 7, 9, 48, 98, 173). Häufig muß hier allerdings in der ersten Phase die Behandlung durch die simultane Verabreichung von Serum- oder Gammaglobulinpräparaten abgesichert werden (6, 9, 48, 67).

4. Bedeutung von Infektion nach einer exogen erzeugten Hyperthermie (Hitzeschock)

Die Vermeidung von Infektionen ist immer noch eines der wichtigsten Anliegen bei der Behandlung von schweren Verbrennungen. Dabei müssen Asepsis und Antisepsis stets im Vordergrund stehen. Die Beachtung dieser Forderungen unter Einsatz moderner Medikation und Technik hat zwar einer Senkung der Todesfälle durch Infektionen geführt, trotzdem gehen nach Saur et al. (159) auch heute noch ca. 30% aller Todesfälle nach Brandverletzungen auf das Konto von Infektionen. Interessant ist in diesem Zusammenhang allerdings, daß hier in Bezug auf das Keimspektrum ein Panoramawechsel stattgefunden hat. Während in den Untersuchungen der 30er, 40er und 50er Jahre noch grampositive Keime im Vordergrund standen, beobachtet man seit der Hälfte der 50er und Anfang der 60er Jahre, bedingt durch die Anwendung der gegen grampositive Keime wirkenden Antibiotika, eine Verschiebung zugunsten der gramnegativen Flora, besonders von Pseudomonas aeruginosa. Da es sich hier um einen typischen "oportunistischen" Keim handelt, muß eine optimale antiseptische Therapie mehr als zuvor durch Maßnahmen flankiert werden, mit denen Keimübertragungsketten unterbrochen und Infektionsquellen erkannt sowie auf ein Minimum reduziert werden.

Als Infektionsquellen kommen in Frage:
1. die Selbstinfektion des Patienten durch Erreger, die sich zur Zeit der Verletzung bereits auf der Haut, im Mund bzw. Sputum oder in der Analregion befanden,
2. die Infektion vom Milieu her.

In vielen Untersuchungen konnte festgestellt werden, daß bei 33% der Patienten bereits bei der Aufnahme Ps. aeruginosa und andere gramnegative Keime von der Körperoberfläche oder der Analregion isoliert werden konnten (194, 195). Die

größte Infektionsgefahr für den Patienten ist aber das Milieu. Aus detaillierten Untersuchungen wissen wir, daß Pseudomonas aeruginosa in Wohnungen nur mit einer 4%igen Häufigkeit isoliert werden kann, während man diesen Keim in Krankenzimmern ohne spezifische Maßnahmen gegen den Hospitalismus in 94% der Fälle im Staub oder den Fußböden findet. An den Händen der Schwestern wird er bis zu 34% der untersuchten Personen gefunden. Das Personal dürfte deshalb nach wie vor als eines der wichtigsten Glieder in der Keimübertragungskette angesehen werden, wie auch jüngst Lowbury et al. (108) anhand von Untersuchungen über die Verbreitung von Pseudomonas aeruginosa auf der Intensivstation zeigten.

Verschiedene Naßquellen, wie die Zu- und Abwasserleitung, sowie die in letzter Zeit eingeführten technischen Einrichtungen, wie Sauerstoffgeräte, Inhalatoren, Narkosegeräte usw., werden ebenfalls für eine Infektion verantwortlich gemacht. Als weitere personalunabhängige Quelle muß auch die Zimmerluft für die Übertragung einer pathogenen Flora in Betracht gezogen werden.

Die Meinungen darüber, bis zu welcher Mikrobendichte man noch von einer (natürlichen)Kolonisierung spricht und ab wann man die Wunde als infiziert ansehen muß, variieren, doch neigt man allgemein zu der Ansicht, daß eine Wundbesiedlung bis zu 10^5 Keimen pro cm^2 noch im Bereich der verträglichen Norm liegt, während bei einer Konzentration von mehr als 10^5 Keimen die Gefahr einer Allgemeininfektion gegeben ist (195).

Eine Einigung über die kritische Keimkonzentration und damit über die Möglichkeit, durch quantitative Untersuchungen der Wundoberfläche die potentielle Gefahr einer Sepsis zu erkennen, dürfte nur schwer zu erreichen sein, zumal auch

die individuelle Keimabwehrdisposition von Patient zu Patient variiert, was einen weiteren Unsicherheitsfaktor darstellt.

Die extreme Infektanfälligkeit von Brandverletzten wird aber zusätzlich auch in sehr hohem Maße durch die Besonderheiten der Wunde erhöht. Ein thermisches Trauma stört oder zerstört die physiologische Hautflora und gibt Teile der Körperoberfläche in stark geschädigtem Zustand weitgehend schutzlos Umwelteinflüssen preis. Nekrotisches, meist reichlich mit Exsudat durchtränktes Gewebe, wie es im Rahmen einer Verbrennung entsteht, bildet außerdem ein ausgezeichnetes Nährmedium für zahlreiche Bakterien und Pilze. Die mikrobielle Besiedlung der Verbrennungswunde unterscheidet sich meist sehr stark von der physiologischen Hautflora, wobei die Infektionsquellen unterschiedlicher Natur sein können. Die größte Gefahr scheint dabei von den multiresistenten Hauskeimen auszugehen, die oft typisch für die betreffende Pflegeeinheit sind.

Die häufigsten Erreger von Infektionen bei Verbrennungen sind Staphylokokken, Streptokokken, E. coli, Proteus u.a., gramnegative Darmkeime, gelegentlich Clostridien (vor allem bei elektrischen Verbennungen (195), Klebsiellen und nicht zuletzt Pseudomonas aeruginosa (16, 52, 55, 67, 84-92, 130, sowie Lit. 79 bis 195).

Eine von Thomsen (177) durchgeführte Auswertung der Literatur von 1945 bis 1974 unterstreicht, daß in zunehmendem Maße gramnegative Keime bei Brandverletzungen eine Rolle spielen (Tab. 2).

Eine Brandwunde ist stets für eine kurze Zeit, bedingt durch die thermische Einwirkung, völlig steril. Bereits in den ersten 48 Stunden beginnt aber die Keimbesiedlung von den Wundrändern her oder durch Schmier- und Kontaktinfektionen.

Tabelle 2: Prozentuale Aufteilung pathogener Erreger bei Brandverletzten in den letzten 30 Jahren (nach Thomsen 1970)

Autor	Pat.-Zahl	Staph. aureus %	Staph. albus %	haem. Strept. %	Ps. aerug. %	Proteus %	andere gramneg. %	E.coli %
Colebrook u. Mitarb. (1945)	243	-	-	30	17	23	7	-
Altemeier (1953)	-	31	82	11	-	84	-	-
Lowbury (1954)	138	58	-	10	18	24	31	-
Körlof (1956)	99	88	-	29	26	22	-	-
Birke u.Mitarb. (1960)	385	58	-	32	19	13	30	-
Altemeier u. Mitarb. (1962)	368	45	25	5	10	5	15	-
Graber u.Mitarb. (1963)	48	90	-	13	54	58	55	-
Kefalides u. Mitarb. (1964)	314	81	26	13	57	22	-	-
Serafinska u. Mitarb. (1966)	50	84	-	16	14	64	26	-
Lowbury (1967)	165	32-55	-	-	20-80	62-75	-	-
Winkley u.Mitarb. (1968)	298	31	-	-	65	21	59	-
Thomson (1970)	348	80	35	10	23	8	28	-
Zellner (1970-74)	930	28	-	14,5	86	42	44,5	43.5

Staphylokokken und Streptokokken können bereits in diesem Stadium durch ihre verschiedenen Fermente und Toxine, wie z.B. die Streptokinase, die Hyaluronidase, Streptolysin O., das Fibrinolysin, Staphylokinase usw. umfangreiche Schäden setzen. Die Kinasen stören die Wundheilung durch die Umwandlung des im Wundsekret vorhandenen Plasminogens in Plasmin. Dieses baut wiederum das Fibrinogen des Wundsekrets ab. Für die Schorfbildung steht deshalb kein oder nicht genügend Fibrin zur Verfügung, die Wundfläche wird dadurch lange nicht geschlossen, sezerniert ständig und unterhält zugleich die ständige Neubesiedlung mit weiteren Keimen. Die verschiedenen Fibrinolysine greifen, ohne die Zwischenstufe über das Plasminogen zu nehmen, direkt am Fibrinogen an (56, 67).

Bei den gramnegativen Keimen dominieren dagegen Störungen, die durch den Zerfall von Bakterien und dem Freiwerden von Endotoxinen entstehen. Derartige Infektionen können sowohl über eine Sepsis, als auch über Lokalinfektionen mit massiver Toxinbildung oder sekundärer Organerkrankungen ihre Schadwirkung entfalten. In diesen Fällen ist das kritische Stadium dann erreicht, wenn die Infektion das unter dem Wundherd liegende, gesunde Gewebe erreicht hat und in die Blutbahn eindringt. In der Regel entwickelt sich dann infolge der gestörten Abwehrmechanismen sehr schnell eine Bakteriämie und Sepsis. Die Wunde ist dabei zuerst von einem violetten, leicht erhabenen Ring umgeben, später verfärbt sie sich ebenfalls violett.

Alle bisher bekannten Informationen über die Bedeutung von Infektionen bei Verbrennungen lassen den Schluß zu, daß in der ersten Phase einer Verbrennungskrankheit bakterielle und gegebenenfalls Pilzinfektionen begünstigt werden. Virusinfektionen spielen direkt in der Brandwunde keine Rolle, da sie lebendes Gewebe für ihre Vermehrung benötigen. Aber

bereits in der 2. Phase der Verbrennungskrankheit werden durch die hitzeschock-bedingte Immunsuppression bzw. Immunparalyse Virusinfektionen aktiviert. Oft genügen dabei schon kleinste Virusmengen, um eine tödliche Erkrankung auszulösen. In der Literatur ist über derartige Komplikationen bisher noch kaum berichtet worden. Trotzdem muß mit ihnen gerechnet werden. Nach unseren heutigen Kenntnissen über die synergistischen Interaktionen im Rahmen von Mischinfektionen kann man vermuten, daß in vielen Fällen unerkannte Virusinfektionen an dem dramatischen Verlauf einer Infektion bei brandverletzten Patienten zumindest mitbeteiligt sind.

5. Prophylaktische und therapeutische Möglichkeiten der Bekämpfung von Infektionen nach einer exogen erzeugten Hyperthermie (Hitzeschock)

5.1 Voraussetzungen für Therapie

Der Erfolg jeglicher prophylaktischer Maßnahmen ist abhängig vom Ausmaß der Schädigung, bzw. vom Schweregrad der Verbrennung, vom Alter des Patienten und seine Konstitution und Disposition, und letztlich von bestimmten Umweltfaktoren (z.B. Ort des Unfalls, starke Keimbelastung, usw.).

Für die Prognose gelten dabei folgende Richtwerte bei Erwachsenen:

		geschädigte Hautoberfläche
1. Prozent der Hautoberfläche + Alter	50 günstig	bis 50
2. Prozent der Hautoberfläche + Alter	100 fragwürdig	bis 100
3. Prozent der Hautoberfläche + Alter	100 desolat	über 100

Bei Kindern verlaufen Verbrennungen mit Werten ab 30 immer letal.

5.2. Allgemeine Maßnahmen

Die Infektionsbekämpfung ist bei der Behandlung von hitzeschockgeschädigten Patienten nicht von den übrigen ärztlichen Maßnahmen zu trennen, da hier ein vielfach miteinander verzahntes Geschehen abläuft, durch das unter anderem auch die für die Abwehr verantwortlichen Mechanismen in Mitleidenschaft gezogen werden. Das heißt, ein gut abgestimmtes Behandlungsprogramm ist zugleich die erste Voraussetzung für eine effektive Prophylaxe und Therapie von Infektionen. Die rein symptomatischen Maßnahmen werden im wesentlichen überall nach dem gleichen Schema durchgeführt (4, 5, 10-13, 16, 45, 58, 69, 96, 100, 135-137, 159). Sie gliedern sich, entsprechend dem für eine Verbrennungskrankheit typischen Verlauf in zwei Gruppen:

1. Sofortmaßnahmen in der 1. Phase der Verbrennungskrankheit (Schockbekämpfung),
2. verschiedene Maßnahmen zur Wiederherstellung der physiologischen Körperfunktionen in der 2. und 3. Phase der Verbrennungskrankheit (2. Phase: Krise in der 2./3. Woche; 3. Phase: Rekonvaleszenz); (Wundbehandlung).

Die wichtigsten Sofortmaßnahmen zur Bekämpfung des Hitzeschocks sind:

1. Flüssigkeitsersatz durch Infusion von hochmolekularen Kolloiden und Elektrolytlösungen oder, wenn möglich, oral nach einem genauen Infusionsplan (Abb. 6);
2. Kontrolle des Kreislaufes und der Atmung;
3. Schmerzbekämpfung, vor allem, um die neben den Schmerzen auftretende motorische Unruhe zu beseitigen,
4. sterile Wundversorgung bzw. wenn möglich, Verbringung des Patienten in keimfreies Milieu,
5. evtl. prophylaktische Antibiotikagaben,
6. Tetanusprophylaxe,
7. Kortikosteroide bei schweren Schockzuständen.

Abbildung 6: Richtlinien für den Volumenersatz bei der Hitzeschock-Behandlung (nach Ganzoni,1973)

S C H O C K B E H A N D L U N G

Kolloide: (Plasma,Plasmaersatz)

1 cc X 70 kg X 30% = 2100 cc

Elektrolyte:

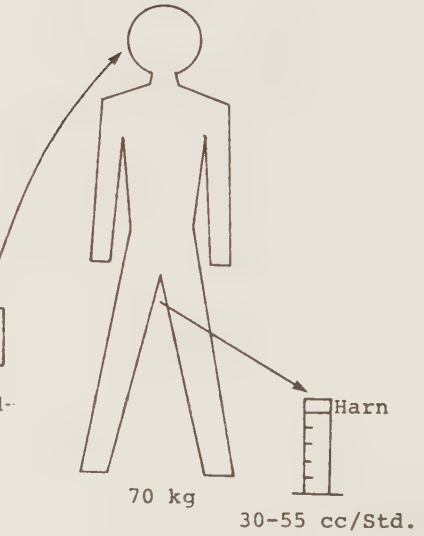
1 cc X 70 kg X 30% = 2100 cc

Freies Wasser (Glucose) 2000 cc

Total erste 24 Std. 6200 cc

erste 8 Std.	zweite 8 Std.	dritte 8 Std.
3100 cc	1550 cc	1550 cc

Zweite 24 Std.: 1/2 - 3/4 des Kolloid- und Elektrolytbedarfs der ersten 24 Stunden



In der 2. und 3. Phase stehen folgende Maßnahmen im Vordergrund:

1. Eliminierung des toxisch wirkenden Gewebezerfalls und der Stoffwechselprodukte durch die Infusion hoch- und niedermolekularer Plasmaersatzmittel (96) oder totale bzw. teilweise Excision der Brandwunde (16, 36, 186),
2. Hämotherapie durch Bluttransfusion (direkt oder kurzfristig gelagertes Blut) (14, 96),
3. Hormontherapie mit Prednisolonpräparaten sowie mit anabol wirkenden Hormonen. Sie wird vor allem in der 3. Phase der Verbrennungskrankheit wichtig, wenn verzögerte Wundheilung, progressive Kachexie, Disproteinämie, hämolytische Anämie, toxische Leberparenchymschäden, Nephritiden oder hämorrhagische Diathese beobachtet werden,
4. Korrektur des Elektrolyt- und Säure-Basenhaushaltes unter laborchemischer Kontrolle,
5. diätetische Maßnahmen, die hauptsächlich darauf gerichtet sein müssen, durch eiweiß- und vitaminreiche Kost die Energiebilanz zu normalisieren. Im Notfall müssen Aminosäurenpräparate parenteral oder per Sonde verabreicht werden.
6. Antimikrobielle Therapie und Prophylaxe.

5.3. Antimikrobielle Therapie und Prophylaxe

Die direkte Infektionsbekämpfung beginnt bei der Behandlung von Verbrennungspatienten immer als Prophylaxe und geht später, je nachdem wie erfolgreich diese Bemühungen waren, nahtlos in therapeutische Maßnahmen über. In der Methodik bestehen hierbei keine grundsätzlichen Unterschiede.

Die antimikrobielle Therapie und Prophylaxe stützt sich gegenwärtig auf folgende Möglichkeiten:

1. Antisepsis,
2. Antibiotika- und Chemotherapie,
3. Chirurgische Maßnahmen,
4. Aktive Immunisierung,
5. Passive Immunisierung,
6. Simultanimpfung,
7. Immunmodulation bzw. -stimulation.

5.3.1. Antisepsis

Da ein Verbrennungspatient sehr schnell das Stadium der Immunsuppression oder Immunparalyse erreicht und damit für spezifische Infektionserreger, wie für "harmlose" Hospitalkeime hochempfänglich wird, gehört die Verringerung des Kontaminationsrisikos zu den wichtigsten Maßnahmen. Dabei genügt es nicht, lediglich die Wunde steril zu versorgen. Es gilt, den Patienten so rasch wie möglich in einem keimfreien oder wenigstens keimarmen Milieu zu isolieren. In Spezialkliniken stehen hierfür Isoliereinheiten, wie z.B. Polyvinyl-Kunststoffisolatoren, zur Verfügung, die zudem den Vorteil bieten, daß Temperatur und Feuchtigkeit des Isolatormilieus keimabweisend gestaltet werden können. Durch zusätzliche Filtereinheiten ("laminar air flow") kann die Luft keimfrei zugeführt werden.

Eine große Gefahr droht Verbrennungspatienten unter diesen Bedingungen vor allem durch Hospitalkeime, die häufig längst therapieresistent geworden sind. In der letzten Zeit wird ihnen deshalb besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Ihre Übertragung wird durch Instrumente, Geräte, Personal und die Benutzung gemeinsamer Verbandsräume begünstigt. In Verbrennungszentren muß deshalb ganz besonders intensiv die Desinfektion und Sterilisation aller Einrichtungen vorgenommen und überwacht werden.

Die Desinfektion umfaßt Patient, Krankenhaus und Umwelt in gleichem Maße und stellt den Mittelpunkt der Hygiene-Maßnahmen dar (117). Sie hat die Aufgabe, an geeigneten Stellen vorhandene Infektionsketten zu unterbrechen.

Bei der Desinfektion unterscheidet man die laufende und die von Zeit zu Zeit durchzuführende, gezielte Desinfektion. Um eine laufende Desinfektion gegen Naßkeime wirksam zu machen, müssen vor allem Dingen die Keimreservoire beachtet werden, die durch feuchtes bzw. flüssiges Milieu ideale Lebens- und Vermehrungsbedingungen schaffen. Prinzipiell sind hier all die Stellen zu nennen, wo entweder bereits infizierte Wasserreste stehen bleiben oder diese einer Infektion von außen zugänglich sind, wie Befeuchtungssysteme-Klimaanlagen, usw. Nicht zu vergessen ist weiterhin die gezielte Entkeimung der Räume und ihrer Versorgungseinrichtungen vor jeder Neubelegung, um die Erreger aus der vorhergehenden Periode zu beseitigen. Unsichere Desinfektionsmaßnahmen müssen durch Sterilisation oder gegebenenfalls durch die Verwendung von Einmal-Artikeln ersetzt werden. Grundsätzlich soll man bei den Desinfektionsmaßnahmen zwischen Umweltdesinfektion und Desinfektionsmöglichkeiten am Patienten unterscheiden (32, 94, 115, 117). Der Patient stellt nicht nur bezüglich der Vielfalt der möglichen Erregerarten die wichtigste Infektionsquelle dar, sondern er steht auch hinsichtlich der Zahl der zu verbreitenden Erreger an der Spitze. Nach Kanz (76) finden sich die größten Keimzahlen von Wundinfektionserregern in der Umgebung von infizierten Verbrennungen, wo es zu einer massiven Streuung kommt. Deshalb wird oft versucht, durch aseptische Wundbehandlung die Bakterien von vornherein fernzuhalten (48, 80). Die Desinfektion der Wunde selbst sollte aber nur in Notfällen oder bei sehr starker oberflächlicher Verschmutzung vorgenommen werden. Ein keimfreier, gut verschließender Verband bzw. antibiotikahaltige Abdeckung ist bei steriler

Arbeit eine sinnvollere Maßnahme (80). Wunddesinfektionen sind als Routinemaßnahme abzulehnen, da immer die Gefahr besteht, daß es zu irreparabler Schädigung der Regenerationsfähigkeit des verletzten Gewebes kommt (30, 70, 80, 148).

Was nun die einzelnen, zum Einsatz kommenden Desinfektionsmittel betrifft, so muß man zunächst realisieren, daß nicht jedes Mittel bezüglich Keimart gleich zu bewerten ist (104). Eine gute Hilfe bilden die von der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie und von der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft herausgegebenen Listen. Hier werden nur Desinfektionsmittel aufgenommen, die nach bestimmten Richtlinien der einzelnen Gesellschaften von anerkannten wissenschaftlichen Instituten geprüft worden sind. Außerdem sind in diesen Listen die Erregerwirksamkeit und die hierfür anzuwendenden Konzentrationen der einzelnen Desinfektionsmittel aufgeschlüsselt.

Bezüglich der Wirksamkeit der Desinfektionsmittel ist noch der sog. "Eiweißfehler", der für die einzelnen Desinfektionsmittel unterschiedlich ist, zu berücksichtigen. Bei einem hohen Eiweißfehler ist die vorherige Reinigung besonders wichtig. Die industriell hergestellten Desinfektionsmittel sind in der Regel den sog. klassischen Desinfektionsmitteln, wie z.B. Formalin oder Natronlauge, deshalb vorzuziehen, weil sie Material-schonender sind.

5.3.2. Antibiotika- und Chemotherapie

In den meisten Fällen erhalten Patienten mit ausgedehnten Verbrennungen als Sofortmaßnahme parenteral Antibiotika. Die Ansichten darüber, welches bzw. welche Präparate hierfür am geeignetsten sind, gehen zum Teil weit auseinander

(135-137). Das sehr oft verwendete Gentamycin, das vor allem wegen seiner Wirksamkeit gegenüber Pseudomonas aeruginosa eingesetzt wird, birgt ein sehr hohes Risiko der Entstehung von resistenten Stämmen. Günstiger beurteilt werden Kombinationen verschiedener Präparate, wie z. B. von Methicillin, Polymyxin und Kanamycin. Gerade wegen der schnellen Resistenzbildung sind aber Voraussagen bezüglich der antibiotischen Wirksamkeit von Präparaten immer schwerer geworden. Es empfiehlt sich deshalb auf jeden Fall, so schnell wie möglich ein Antibiogramm anzufertigen und weitere Behandlungen daran zu orientieren.

Zur Behandlung von infizierten Verbrennungswunden sind aber parenterale antibiotische und chemotherapeutische Maßnahmen allein fragwürdig, weil die im thermisch traumatisierten Gewebe erreichbaren Konzentrationen unsicher und in den meisten Fällen kaum ausreichend sind. Es ist deshalb eine zusätzliche lokale Therapie notwendig. Es werden hierfür Präparate verwendet, die durch die Bindung an bestimmte Trägersubstanzen eine verbesserte Penetrationsfähigkeit besitzen und teilweise als Zusatz ein Lokalanästhetikum enthalten (16, 52, 56, 67, 100, 135). Unter den Substanzen mit einem relativ breiten Wirkungsspektrum und geringer Resistenzentwicklung ist das Sulfamylon-Acetat hervorzuheben. Das Sulfamylon-Acetat ist das essigsaure Salz des 4-Amino-metyhlbenzosulfonamids. Es unterscheidet sich von anderen Sulfonamiden durch eine Methylgruppe, die die Aminogruppe vom Benzolring trennt. Außerdem wird, im Gegensatz zu anderen Sulfonamiden, seine antibakterielle Wirksamkeit nicht durch die para-Aminobenzolsäure gehemmt. Die Gefahr einer Azidose in den ersten Tagen ist, im Gegensatz zu dem früher verwendeten Sulfamylon-Hydrochlorid, beim essigsauren Salz gering bzw. kann gut unter Kontrolle gehalten werden. Das Sulfamylon hat eine schaumartige Konsistenz, es ist fett-

frei und wird in einer stabilen, hydrophilen Cremegrundlage in einer Konzentration von ca. 10% verwendet. Diese hohe Konzentration ist nötig, um eine ausreichende bakteriostatische Wirkung zu erzielen. In dieser Form wirkt das Sulfamylon-Acetat als Depot, d.h. wird kontinuierlich durch die Verbrennungsnekrose hindurch in die Tiefe abgegeben. Da es hygroskopisch ist, hat es einen starken Trocknungseffekt auf die Wunde und verhindert dadurch Verklebungen. Es wird über Desaminierung sehr schnell abgebaut, so daß 3 Stunden nach der lokalen Anwendung kaum mehr Blutspiegel gefunden werden. Alles in allem erfüllt das Sulfamylon-Acetat damit die besten Anforderungen, die nach Müller (135) an eine Substanz gestellt werden müssen, die für die Chemotherapie und Chemoprophylaxe von Verbrennungswunden geeignet sein soll:

1. Unterdrückung des Bakterienwachstums im devitalisierten Gewebe,
2. leichte Löslichkeit, um die verbrannte Haut zu durchdringen und in das subkutane Gewebe diffundieren zu können,
3. breites Wirkungsspektrum antibakterieller Aktivität gegenüber grampositiven und gramnegativen Erregern,
4. geringe Toxizität und schnelle Ausscheidung, da das Medikament unter den Verbrennungsnekrosen mit einer großen Resorptionsfläche in Berührung kommt,
5. Stabilität in Gegenwart von Gewebsserum und Exsudat,
6. gute Verträglichkeit von seiten der Wunden,
7. gute Haftfähigkeit, um eine wirksame Konzentration zu sichern.

Manche Autoren empfehlen schließlich zusätzlich das Unterspritzen der Brandwunde mit Antibiotika, um das Eindringen von Erregern in den Kreislauf zu verhindern (194). Diese Maßnahme hat allerdings sicher nur beschränkten Wert, da

oft die Wundflächen hierfür zu groß sind und zudem die Schmerzbelastung unnötig erhöht wird.

Mit allen zur Zeit verwendeten Maßnahmen und Präparaten können aber letztlich nur bakterielle und Pilzinfektionen unter Kontrolle gebracht werden. Wie auch auf anderen Gebieten der Infektionsmedizin, beschränkt sich die Prophylaxe und Therapie von Viruserkrankungen dagegen nur auf die rein symptomatische Behandlung, wie z.B. die Gabe von Vitaminen, Kreislaufmitteln etc.

5.3.3. Chirurgische Maßnahmen

Selbstverständlich kann auf eine chirurgische Versorgung der Brandwunden nie verzichtet werden (16, 36, 45, 52, 194, 195). Diese erstreckt sich aber nicht nur auf den Ersatz des zerstörten Gewebes durch Hauttransplantationen, sondern beginnt bereits in den ersten Tagen der Behandlung. Zu diesem Zeitpunkt entfernt man hauptsächlich den Brandschorf (16, 36), um einmal das Eindringen der Verbrennungstoxine in den Kreislauf und zum anderen die Ansiedlung von Bakterien oder Pilzen auf denselben zu verhindern. Bei großflächigen Verbrennungen empfiehlt es sich, diese frisch geschaffene Wunde durch provisorische Transplantate abzudecken.

Eine Maßnahme, die bereits zum Teil in das Gebiet der passiven und aktiven Immunisierung reicht, schlagen Fischer et al. (51) vor. Sie verwenden zum Abdecken Omenten von Schweinen oder Kaninchen, die zum Teil spezifisch immunisiert waren. Diese Methode, die sich noch im Versuchsstadium befindet, könnte folgende Vorteile bringen:

1. Senkung des Kontaminationsrisikos durch die Umgebung,
2. Einschränkung des Flüssigkeitsverlustes über die Wunde,

3. Stimulierung der körpereigenen Abwehr durch die aufgebrachten "Heilzellen" und evtl. zugefügte Adjuvantien.

Aber auch ohne die zusätzliche Verwendung von "Heilzellen" kann die geschickte chirurgische Versorgung von Brandwunden mithelfen, das Infektionsrisiko zu senken.

5.3.4. Aktive Immunisierung

Unter dem Begriff "Immunprophylaxe" versteht man in der Verbrennungsmedizin gegenwärtig eine Reihe von Verfahren mit recht unterschiedlichen Zielsetzungen. Grob gesehen können dabei drei Richtungen beobachtet werden:

1. Die Tetanusprophylaxe, d.h. die Prophylaxe einer spezifischen Infektionskrankheit (67, 159),
2. die Prophylaxe der unspezifischen Wundinfektionen mit ihren zum Teil lebensbedrohenden Folgen, wie Sepsis, Generalisierung (Zellner, 67, 79, 195),
3. die Immunisierung gegen Verbrennungstoxine (13, 56, 194).

Die Tetanusprophylaxe wird durchgeführt je nach Immunstatus des Patienten entweder als Auffrischimpfung oder als Grundimmunisierung. Sie wird durch die Gabe von Tetanusimmunglobulin ergänzt. Die simultane passive Immunisierung ist auch bei bereits geimpften Patienten empfehlenswert, da durch die Schädigung der Abwehrmechanismen mit dem teilweisen oder totalen Verlust des Immunschutzes gerechnet werden muß.

Studien von Baljer et al. (18) und Meiler (131) haben auch auf diesem Gebiet inzwischen neue Wege geöffnet. In Mäuseversuchen gelang die Immunisierung gegen Tetanus über die Wunde. Diese Methode besitzt gerade bei der Behandlung von

Unfallpatienten einige ganz entscheidende Vorteile:

1. Für die Wundimmunisierung werden nur unwesentlich größere Antigenmengen benötigt als bei der subkutanen Immunisierung (Tab. 3).
2. Die Wirksamkeit tritt rasch ein und unterscheidet sich nicht von den Gegebenheiten bei der subkutanen Immunisierung.
3. Die Immunisierung wirkt innerhalb der ersten 5 Stunden am besten, sie sollte deshalb möglichst sofort nach der Wundsetzung erfolgen.
4. Eine Immunisierung über die Wunde ist praktisch bei allen Wundarten, auch bei Brandwunden, möglich.
5. Die Wundheilung wird durch die Wundimmunisierung nicht gestört.

Die prophylaktische Immunisierung gegen die verschiedenen anderen Wundinfektionen ist in der Vergangenheit immer wieder diskutiert und versucht worden (Lit. bei 79). Sie hat in den letzten Jahren erneut an Aktualität gewonnen, nachdem man notgedrungen erkennen mußte, daß die Antibiotika- und Chemotherapie nicht ausreicht, um wirklich alle Erreger in den Griff zu bekommen. Dies umso mehr, als proportional zu dem vermehrten Einsatz hochwirksamer Präparate auch die Entwicklung resistenter Stämme zugenommen hat. Es stehen aber auch heute noch keine praxisreifen Immunisierungsverfahren zur Verfügung. Der Haupthinderungsgrund hierfür ist der ungeheure Formen- und Artenreichtum der beteiligten Erreger. Man hat vielfach versucht, durch die Reinigung und Konzentrierung wichtiger bakterieller Antigene und die Zugabe von Adjuvantien, diesen Nachteil wettzumachen. Diese Versuche waren insofern erfolgreich, als die Zahl der Sepsisfälle bzw. der Allgemeinerkrankungen signifikant gesenkt werden konnte (194). Trotzdem reichen sie nicht aus, um die Infektionsgefahr völlig zu bannen. Ganz abgesehen von

Tabelle 3: Vergleich der Wirksamkeit zwischen lokalen Impfungen und parenteralen Impfungen mit Tetanus-Toxoid
(nach: Baljer et al. 1976-78 (18, 19, 20)

Impfstoff	Applikationsart		Dosis	Zahl der Impfungen	Wirksamkeit in %
Tetanus-Toxoid	subkutan		2 Lf	1	100
	oral	Mundsonde	200 Lf	1	55
		Trinkwasser	2000 Lf		0
	intranasal		100 Lf	1	93
	Wundimpfung		10 Lf	1	100

diesen Überlegungen belastet vor allen Dingen die aktive Immunisierung die Tatsache, daß nach einer Wundinfektion immer eine gewisse Zeit verstreicht, bis entsprechende Immunreaktionen ausgebildet werden. In der Regel kommt eine aktive Immunisierung bei Wundinfektionen eben zu spät. Eine prophylaktische aktive Immuniserung von gefährdeten Personen ist andererseits sinnlos, weil die Dauer der Immunität relativ kurz ist. Aus den genannten Gründen hat eigentlich nur die Impfbehandlung mit inaktivierten Autovaccinen Aussicht auf etwas Erfolg.

Durch die aktive Immunisierung wurde zwar in einigen Versuchen ein Schnellschutz erreicht (88, 90, 113, 195), der zur Verhinderung einer tödlichen Bakterien-Septikämie ausreicht. Markley und Smallman (113) wiesen aber schon darauf hin, daß der Erfolg bereits im Experiment von der Virulenz des Challengestammes, dem Zeitpunkt der Belastung, der Spezifität der Vaccine und vor allen Dingen von der Ausdehnung der Brandwunde abhängig ist. Auch wenn ein hoher Antikörperspiegel vorliegt, läßt dies keinen Schluß auf den effektiven Schutz zu (9). Noch problematischer liegen die Verhältnisse bei der praktischen Anwendung, speziell bei Brandwunden.

Das erklärt sich aus den veränderten Abwehrvorgängen des Organismus bei schweren Brandwunden. Bei einer normalen Entzündung kommt es durch die bakteriziden Wirkstoffe des Blutes zur Abtötung oder Auflösung eingedrungener Erreger, ein Vorgang, der durch die austretenden Leukozyten sowie Makrophagen wesentlich unterstützt wird (54). Die sich bildenden Antikörper fördern die Phagozytose. Bei Brandwunden ist der natürliche Abwehrmechanismus gestört und es kommt, abhängig von der Schwere der Verletzung zu einer immer größeren Schädigung der Neutrophilen, die bei schwerwiegenden bakteriellen Infektionen bis zur Leukopenie führen kann (109). Außer-

dem liegen starke Störungen der Komplementaktivität vor. Alexander und Fisher (9) beschreiben gerade bei diesen Patienten septikämische Verlaufsformen.

5.3.5. Passive Immunisierung

Die passive Immunisierung mittels Applikation von Immunglobulinen oder Rekonvaleszentenserum kann an sich eine lebensrettende Maßnahme nach einem Hitzeschock sein. Doch besteht auch hier wieder das Problem, entsprechende polyvalente Präparate zu erhalten.

Für die passive Immunisierung können Rekonvaleszentenserum, künstlich hergestelltes Hyperimmunserum oder Gamma-Globulin-Präparate verwendet werden (161). Isoseren ist grundsätzlich der Vorzug zu geben, da es bei wiederholter Verabreichung von artfremden Immunglobulinen zu pathogenen Immunreaktionen vom anaphylaktischen wie verzögerten Typ kommen kann. Das Gleiche gilt für Gamma-Globulin-Präparate. Um ein multipartiales Serumkonzentrat mit einem polyvalenten Spektrum an Antikörpern zu gewinnen, wird das Serum von zahlreichen Spendern gemischt. Der Anwendungsbereich einer passiven Immunisierung betrifft entweder den individuellen Infektionsschutz oder er liegt auf dem therapeutischen Sektor. Die Immunglobuline können aber auch noch weitere Funktionen erfüllen. Aufgrund des unspezifischen Effektes, den ihre Anwendung mit sich bringt, wirken sie immunstimulierend und erhöhen die unspezifischen Abwehrmechanismen. Außerdem dienen sie zur Substitutionstherapie bei Antikörpermangelsyndromen (1229).

Die Schutzwirkung der Serumprophylaxe ist nur von kurzer Dauer, da die passiv übertragenen Immunglobuline wie alle anderen Fremdproteine schnell abgebaut werden. Hinzu kommt, daß

die Verabreichung von Immunseren oder Gammaglobulinen im allgemeinen in großen Dosen erfolgen muß, damit ein wirksamer Antikörperspiegel erreicht wird (160). Diesen Nachteilen steht der rasche Effekt gegenüber, der bei Wundinfektionen, speziell bei Verbrennungen, oft lebensrettend ist.
Verschiedene Laborversuche haben gezeigt, daß z.B. durch die passive Immunisierung ein Schutz gegen den tödlichen Challenge von Pseudomonas aeruginosa erreicht werden kann (15, 48, 86, 89, 91, 114).

Die Frage, welcher Antikörpertyp für die Schutzwirkung bei der passiven Immunisierung verantwortlich ist, steht noch offen, wenngleich sich mehr und mehr Befunde häufen, die für die Wirksamkeit von IgG-Antikörper sprechen. Nach Alexander et al. (9) erkrankten Patienten mit Verbrennungen, die mit einer heptavalenten Vaccine immunisiert wurden, trotz Anwesenheit von IgM-Antikörpern an einer tödlichen Sepsis, während in Gegenwart von spezifischen IgG-Globulinen gegen den infizierten Immuntyp diese Gefahr auf ein Minimum reduziert wurde. Ein Grund dafür könnte sein, daß IgM-Antikörper mehr intravaskulär verbleiben, während die kleineren IgG-Moleküle besser durch das Gewebe penetrieren. Weiter muß man beachten, daß die Antikörper, die einen Schutz hervorrufen, nicht direkt mit den Bakterien reagieren, sondern Serumfaktoren benötigen, um sie der Phagozytose zugänglich zu machen (9, 109, 193). Da aber wesentlich weniger IgG- als IgM-Antikörper benötigt werden, damit die polymorphkernigen Leukozyten ein Maximum an bakterizider Wirkung erreichen, darf man annehmen, daß IgG-Opsonine den IgM-Opsoninen überlegen sind (24).

Die Gabe von Seren oder Immunglobulinen mit hohem Gehalt an IgG wäre demnach sinnvoll. Schon früher ist beobachtet worden, daß menschliche Gammaglobuline eine überraschende

Aktivität gegen die verschiedensten Bakterienarten entwickeln (53). Antikörper in Gammaglobulinpräparaten zeigen zwar eine beachtliche Agglutinationsfähigkeit, sind aber trotzdem wenig schützend und variieren in ihrer Aktivität sehr stark. Sie fördern die Phagozytose nur in Gegenwart der hitzelabilen Serumfaktoren und fixieren Komplement sehr schlecht. Bei einem Vergleich von natürlich im Serum vorhandenen und immunen IgG-Präparationen, die beide gegen den gleichen Serotyp gerichtet sind, binden die immunen IgG-Antikörper Komplement wesentlich besser. Der Schutz steht also mit der Opsoninaktivität in Wechselbeziehung. Daraus wird geschlossen, daß die Agglutinationsmethoden zwar als qualitatives Maß für die Antikörpermessungen angezeigt sind, nicht aber zur Bestimmung ihrer funktionellen Möglichkeiten (24, 25). Untersuchungen über die Opsonophagozytose von Pseudomonas aeruginosa zeigen z.B., daß dazu natürliche IgG-Antikörper, Properdin und der Proaktivator der C_3-Komponente von Komplement nötig sind (27, 109). Immun-IgG-Globuline benötigen diese Faktoren jedoch nicht. Deshalb weisen Björnson und Michael (27) darauf hin, daß die passive Immunisierung mit Hyperimmunglobulinen vom Typ IgG eine wichtige Rolle spielen könnte, da gerade bei Patienten mit Verbrennungen niedrige Serumproperdinwerte vorliegen.

Das Problem einer passiven Immunisierung liegt aber darin, daß es sehr schwierig ist, entsprechend wirksame, d.h. immunisierende polyvalente Isogammaglobulinpräparate herzustellen (166, 37, 38).

5.3.6. Simultanimpfung

Mit der Simultanimpfung versucht man, die Vorteile einer aktiven Immunisierung mit der der Serum- oder Gammaglobulintherapie bzw. -Prophylaxe zu kombinieren (151). Die Simultanimpfung wird bevorzugt bei Patienten mit Wundinfektionen bzw. großflächigen Verbrennungen eingesetzt. Durch ihre schweren Verletzungen sind sie nicht nur durch die immense Menge zerstörten Gewebes, wo Bakterien immer anwesend sind, gefährdet, sondern auch durch die herabgesetzte Phagozytosefähigkeit für tödliche Infektionen prädisponiert.

Ausgehend von experimentellen Erfahrungen an Kaninchen schlagen z.B. Feller und Pierson (48) bei Pseudomonas aeruginosa-Infektionen folgenden Behandlungsplan vor: Patienten mit schweren Brandwunden werden sofort mit einer phenol- und hitzeinaktivierten monovalenten Pseudomonas-Vaccine aktiv immunisiert und gleichzeitig mit Hyperimmunplasma behandelt, bis die Wunde durch Autotransplantation verkleinert ist. Bis zum endgültigen Wundschluß verabreichen sie die Vaccine in wöchentlichen Abständen weiter, um einen kontinuierlichen Antikörperspiegel aufrecht zu erhalten. Aufgrund der guten Versuchsergebnisse nahmen auch Alexander und Fisher (9) die Simultanimpfung gegen Pseudomonas aeruginosa-Infektionen bei Patienten mit Verbrennungen auf. Sie stimulierten mit einer heptavalenten Pseudomonas-Vaccine (Pseudogen^{R}) eine schnelle Antikörperbildung, die dosisabhängig war und durch mehrere Injektionen aufrecht erhalten wurde. Damit wurde ein signifikanter Schutz erreicht. Bei Patienten mit sehr schweren Brandwunden reichte die aktive Immunisierung aber nicht aus, wenn die erste Injektion später als am 6. Tag nach der Verletzung gegeben wurde oder wenn sich bereits eine Septikämie entwickelt hatte (6, 9). Septische Verlaufsformen, die durch eine mangeln-

de Immunantwort hervorgerufen oder begleitet wurden, konnten dann durch die Gabe von Hyperimmun-Gammaglobulinen kompensiert werden. Mit dieser Simultanmethode glauben die Verfasser einen wesentlichen Fortschritt bei der Bekämpfung von Wundinfektionen zu erzielen.

Auch Greuer (67) empfiehlt die simultane Verwendung von aktiver und passiver Immunisierung bei Verbrennungen.

Nicht direkt in das Gebiet der antimikrobiellen Therapie und Prophylaxe gehören Versuche, durch die aktive und passive Immunisierung gegen die entstehenden Verbrennungstoxine den Allgemeinzustand von Verbrennungspatienten zu verbessern. Diese Maßnahmen wurden primär dafür entwickelt, den Patienten vor den Schadwirkungen der toxischen Verbrennungs- und Stoffwechselprodukte zu schützen. Da jede Stimulierung der Abwehrmechanismen, auch wenn diese durch nichtmikrobielle Antigene ausgelöst wird, dazu beiträgt, das Stadium der Immunsuppression oder -paralyse schneller zu überwinden, können auch diese Maßnahmen in einem gewissen Umfang antiinfektiös wirken.

Die Immunisierung gegen Virusinfektionen nach einem Hitzeschock wurde bisher noch nicht versucht. Ursache hierfür ist vor allem die Tatsache, daß man die Bedeutung von Virusinfektionen bei der Verbrennungskrankheit bisher noch nicht kennt, weil sicher in der Mehrzahl fakultativ pathogene Virusarten hierbei eine Rolle spielen, deren potentielle Schädlichkeit erst seit kurzem in Betracht gezogen wird (116, 117, 121, 122, 128).

5.3.7. Impfung mit Kombinationsvaccinen

Neben der Simultanimpfung hat man auch versucht, durch Kombination von Vaccinen aus verschiedenen Bakterienarten zum Erfolg zu kommen. Pseudomonas aeruginosa spielt zwar eine dominierende Rolle als "Leitkeim" bei Wundinfektionen und Verbrennungen, dennoch handelt es sich bei derartigen Krankheitsbildern um ein pathogenetisches Geschehen, das sich multifaktoriell und auch plurikausal entwickeln kann. Um der extremen Keimselektion, die durch oberflächliche Applikation von Chemotherapeutika entstanden ist, entgegenzuwirken, hat man Pseudomonas-Vaccinen z.B. mit Proteus mirabilis- und Klebsiella aerogenes-Impfstoffen kombiniert, da auch diese Bakterienarten häufig von Brandwunden isoliert werden können (88).

Derartige Mehrfachimpfstoffe gehören nach Mayr und Bibrack (122) zu den "echten Kombinationsvaccinen", die sie den numerisch-additiven, bestehend aus einer Mischung bewährter Einfachimpfstoffe, gegenüberstellen. Das Wirkungsspektrum liegt einmal in dem synergistischen Effekt bezüglich heterospezifischer Wirkung der unterschiedlichen Antigenkomponenten und zum anderen in der paraspezifischen Wirkung einer Schutzimpfung generell, wobei letztere die größere Bedeutung haben dürfte. Man weiß heute, daß zahlreiche Schutzimpfungen paraspezifisch insofern wirken, als sie parallel zu ihrem spezifischen Immunstimulus eine Vielzahl von nichterregerspezifischen Aktivitäten stimulieren, die generell antiinfektiös wirken. Damit wäre eine Erklärung für die Versuchsergebnisse von Jones (88) gegeben. Er belastete Mäuse mit Brandwunden drei Tage nach Vaccination mit einem Kombinationsimpfstoff aus K. aerogenes, Pr. mirabilis und Ps. aeruginosa. Dadurch wurde sowohl der Challenge der einzelnen letalen Dosen der Bakterienstämme, als auch bei kombinierter Belastung ein früher Schutz erzielt. Bei

alleiniger Applikation jedes dieser Impfstoffe für sich kam es bei homologem Challenge zu einem völligen Versagen der Klebsiella-Vaccine. Jones schließt nicht daraus, daß die Vaccinen ihre Wirkung aufgrund einer Phagozytosesteigerung entfalten oder unspezifische Resistenzfaktoren stimulieren. Seiner Meinung nach liegt der Schlüssel zur Erklärung dieser Abwehrmechanismen auch in der Beobachtung, daß keine agglutinierende Antikörper in diesem kurzen Zeitraum meßbar sind. Es handelt sich also um Vorgänge, die weniger in das Gebiet einer spezifischen Immunität, als vielmehr in den Bereich der nichterreger- bzw. antigenspezifischen Infektabwehr gehören.

Über die Ursachen der paraspezifischen Wirkung von Schutzimpfungen weiß man heute mehr als früher und hat experimentell folgende Vorgänge nachgewiesen:

1. Keimkonkurrenz und Antibiose (35, 68, 165, 172),
2. heterologe Interferenz bei Viren (73, 101, 183),
3. Steigerung der Phagozytose (8, 21, 68, 103, 140, 158, 164, 167, 172),
4. Induktion der Bildung von Interferon (3, 28, 29, 41, 43, 70, 147, 148, 166, 170),
5. Aktivierung des lymphopoetischen Zellsystems (44),
6. Stimulierung humoraler Resistenzfaktoren, z.B. löslicher Mediatoren, onkolytischer Faktoren, Seruminhibitoren, IgM (39, 43),
7. Hemmung synergistischer Erreger- und Antigenwechselwirkungen bei Mischinfektionen.

Eine kritische Analyse der Ursache-Wirkungs-Relation paraspezifischer Wirkungen von Schutzimpfungen ergibt, daß ein wesentlicher Teil davon, z.B. die Steigerung der Phagozytose und die Stimulierung humoraler Resistenzmechanismen, unter den bisher gebräuchlichen Begriff der allgemeinen Resistenzsteigerung fällt. Da Keimkonkurrenz, Antibiose,

Interferenz, Interferonbildung und Stimulierung des lymphopoetischen Zellsystems aber Mechanismen darstellen, die mehr als eine Steigerung der Resistenz beinhalten, wird die Summe der Stimulierung all dieser Aktivitäten, einschließlich Resistenzsteigerung, nach Mayr et al. als Paramunisierung bezeichnet (129). Andere Autoren verwenden hierfür die Begriffe "Immunmodulation", "Immunstimulation" usw. (siehe auch Kap. 5.3.8).

Aufgrund der paraspezifischen Wirkung, durch die ein unspezifischer Schutz gleichzeitig gegen verschiedenartige Erreger erzielt wird, könnte der Einsatz von funktionell-synergistischen Kombinationsvaccinen ("echte Kombinationsvaccinen") (122) einen großen Fortschritt in der Bekämpfung von Pseudomonas aeruginosa-Wundinfektionen bringen.

5.3.8. Immunmodulation (Medikamentelle Steigerung der nichterreger- und antigenspezifischen Abwehr)

Die medikamentelle Steigerung der erreger- und antigenunspezifischen Infektabwehr ist wohl die älteste ärztliche Maßnahme gegen Infektionskrankheiten, die bereits im Altertum, allerdings ohne Kenntnis ihres Wirkungsmechanismus, eingesetzt worden ist. Erst Ende des 19. Jahrhunderts haben sich die Behandlungsmethoden zur Steigerung der unspezifischen Abwehrkräfte des tierischen und menschlichen Organismus durch die Prägung der Begriffe "unspezifische Eiweißtherapie, Resistenzstimulierung u.a.m." verändert, wobei die verschiedensten Lehrmeinungen entstanden (149). Mit Entdeckung der Chemotherapie und der Antibiotika trat diese Forschungsrichtung dann jedoch stark in den Hintergrund und wurde erst in den letzten Jahren durch den zunehmenden Panoramawechsel in der Infektionsmedizin und den generellen Gestaltwandel von Infektionen wieder interessant.

Da man heute über die Wirkungsweise der körpereigenen Abwehrmechanismen wesentlich mehr weiß als früher und deshalb die einzelnen Aktivitäten gezielt künstlich stimulieren kann, ist es gelungen, auch die Infektabwehr in einem Organismus kurzfristig gezielt zu erhöhen (122, 125). Häufig genügt schon eine geringgradige Aktivitätssteigerung dieser Mechanismen, um zu verhindern, daß Infektionen in Krankheiten konvertieren (117).

Als Stimulatoren der körpereigenen Abwehr eignen sich nach den gegenwärtigen Erfahrungen die unterschiedlichsten Präparate. Sie lassen sich in folgende Gruppen einteilen:

1. Impfstoffe mit paraspezifischer Wirkung (Pocken, Influenza, BCG, Bruzellen, Diphtherie-Tetanus, Salmonellen usw.)
2. Resistenzsteigernde Drogen (Organ- und Blutextraxte, pyrogenfreie Bakterien- und Pilzextrakte, Pflanzenextrakte usw.)
3. Interferoninducer (bestimmte Viren, doppelsträngige Polyribonukleotide, synthetische Polyanionen usw.)
4. Lymphozytenstimulantien (nichtspezifische Mitogene, biologische und chemische Antigene, Thymosin, Lymphokine, Levamisol, usw.)
5. Immunregulatorisch wirksame Präparate (Adjuvantien oder Immunstimulantien, wie z.B. Freund'sches Adjuvans, grenzflächenaktive Substanzen, Mediatoren, usw.).

Derartige Präparate sind in den letzten Jahren verstärkt erprobt und unter Bezeichnungen wie "Immunmodulatoren", "Immunstimulatoren", "biological response modifier", "Interferoninducer", "Paramunitätsinducer", bekannt geworden. Es sind in der Regel biologische Präparationen, denen eine derartige Wirksamkeit zugesprochen werden kann. Alle biologischen Inducer haben aber den großen Nachteil, daß sie schwer standardisierbar und häufig mit unangenehmen Nebenwirkungen, wie Toxicität, Pyrogenität u.ä. verbunden sind.

Sie wirken fast durchwegs komplex. Die durch sie stimulierten Aktivitäten lassen sich zwar einzeln gut nachweisen, ihr synergistisches, teilweise auch antagonistisches Zusammenwirken ist aber noch weitgehend unbekannt.

Trotz dieser Nachteile wird intensiv an der Entwicklung geeigneter "Immunmodulatoren" gearbeitet, da die Möglichkeit der optimalen Stimulierung der unspezifischen körpereigenen Abwehrmechanismen andererseits eine Vielzahl von Vorteilen hat. Sie ist:

1. unabhängig von der Diagnosestellung,
2. prophylaktisch und therapeutisch verwendbar,
3. wirkt kurzfristig (innerhalb weniger Stunden),
4. hinterläßt keine Gedächtnisreaktion und kann deshalb immer wieder durchgeführt werden,
5. wirkt unspezifisch gegen viele am Infektionsgeschehen beteiligte Erreger, bevorzugt gegen Infektionen durch opportunistische Problemkeime,
6. fördernd für eine schnelle Immunitätsbildung,
7. ungefährlich in Bezug auf die Provokation klinisch inapparenter, chronischer oder persistierender Infektionen,
8. wirksam im Sinne einer Milderung bzw. Beendigung bestehender Krankheitsprozesse (bes. chronischer Krankheiten),
9. lokal wie parenteral anwendbar,
10. in der Regel auch interferoninduzierend, wodurch speziell auch die gefürchteten Virusbasisinfektionen inhibiert werden.

Bei Verbrennungspatienten kann durch die Stimulierung der körpereigenen Abwehrmechanismen schließlich noch ein Effekt erwartet werden, der unabhängig von der Infektabwehr ist. Da die Zellen des Abwehrsystems ganz generell für die "Entsorgung" und "Entgiftung" des Körpers verantwortlich sind, obliegt ihnen auch die Beseitigung der durch die Hitzeeinwirkung abgestorbenen oder geschädigten Zellen. Wie bereits

im Kapitel 3.4 beschrieben, werden diese Mechanismen bei ausgedehnten Verbrennungswunden relativ rasch überfordert.

In Tierversuchen konnte nun vor einigen Jahren nachgewiesen werden, daß durch die Stimulierung der erreger- und antigenunspezifischen Abwehr die Wundheilung ganz allgemein günstig beeinflußt werden kann (79).

5.3.9. Kombination von Chemotherapie und Immunmodulation

Alle bisher gesammelten Erfahrungen und Informationen führten zunächst zu der Hypothese, daß durch eine geschickte Kombination der bisher üblichen prophylaktischen und therapeutischen Anwendung von Chemotherapeutika mit hochwirksamen "Immunmodulatoren", "biological response modifiers", "Paramunitätsinducern" u.a. die Heilungschancen von Verbrennungspatienten signifikant verbessert und das Risiko von Infektionen als Folge eines Hitzschocks entsprechend reduziert werden kann.

Die praktischen Erfahrungen mit dieser kombinierten Behandlungsmethode bestätigen inzwischen diese Hypothese. Sie lassen sich wie folgt erklären:

1. Grundvoraussetzung für eine schnelle Heilung ist das optimale Funktionieren der für die Entsorgung der verletzten Körperregionen verantwortlichen Mechanismen, wie Makrophagen, spontane zellvermittelte Cytotoxizität (z.B. Natural Killer Zellen) und die verschiedenen humoralen Faktoren (Komplement-Opsonin-Properdin-Komplex, Lymphoteine usw.),
2. Der Erfolg einer Chemotherapie hängt nicht allein von der bakteriziden oder bakteriostatischen Wirkung auf den oder die vorhandenen Infektionserreger ab, sondern auch von der Fähigkeit des erkrankten Organismus, ab-

gestorbene oder geschädigte Mikroorganismen, deren Toxine und Stoffwechselprodukte sowie die durch die Infektion geschädigten oder abgestorbenen Körperzellen so schnell wie möglich unschädlich zu beseitigen. Ist der Organismus dazu nicht in der Lage, kann z.B. die massive Gabe eines wirksamen Antibiotikums zur Intoxikation und damit zu einer dramatischen Verschlechterung des Krankheitsgeschehens führen.

Die zusätzliche prophylaktische Gabe von Präparaten, die die erreger- und antigenunspezifischen Abwehrmechanismen stimulieren, dient damit nicht nur der Infektionsprophylaxe, sondern verbessert unabhängig davon ganz allgemein die Heilungschancen bei Verbrennungen.

Präparate zur Steigerung der unspezifischen körpereigenen Abwehr müssen atoxisch und pyrogenfrei sein und sollen folgende Eigenschaften haben:

1. Aktivierung der Phagozytose (Makrophagen, Mikropagen),
2. Steigerung der spontanen zellvermittelten Cytotoxizität,
3. Induktion von Interferon,
4. Stimulierung der noch nicht antigenspezifischen T-Lymphozyten,
5. Aktivierung humoraler Faktoren.

Nicht alle für die Steigerung der unspezifischen Abwehr geeigneten Präparate erfüllen obige Forderungen. Chemische Inducer und zahlreiche Präparate aus Bakterien (Extrakte, Lysate, Spaltprodukte u.a.m.) sind häufig toxisch. Zwei von Mayr et al. (129) geprüfte Inducer, die aus strahleninaktivierten, attenuierten Avipox- und Parapoxviren hergestellt wurden, erwiesen sich als vollständig unschädlich (lokal wie parenteral), ließen sich mit jedem Antibiotikum kombinieren. Sie verbessern signifikant die Heilungschancen. Sie befinden sich derzeit im Versuchsstadium als PIND-AVI und PIND-ORF.

6. Diskussion

Einer der wichtigsten Risikofaktoren bei Verbrennungen ist die Infektionsgefahr. Sie wächst proportional mit dem Ausmaß der geschädigten Körperoberfläche. Während bei kleineren Brandwunden lediglich das thermisch zerstörte Gewebe als Nährboden für Bakterien und Pilze eine Rolle spielt, treten bei schwereren Verbrennungen die allgemeinen Funktions- und Organschäden, die durch den Hitzeschock verursacht werden, in den Vordergrund. Das Abwehrsystem ist hiervon besonders betroffen. Die schockbedingte Hypoxie löst eine Kettenreaktion von Veränderungen aus, die sich natürlicherweise vor allem an jenen Systemen empfindlich bemerkbar machen, die durch eine ständige Proliferation und Regeneration charakterisiert ist. Defekte treten dabei nicht nur bei den zellulären Elementen der Infektabwehr, sondern auch im molekularen Bereich, wie z.B. im Komplementsystem, der Serumbakterizidie usw., auf. Immunologisch gesehen verursacht ein Hitzeschock stets eine starke Immunsuppression, die im Extremfall bis zur Immunparalyse führen kann. In der Regel ist dieser Zustand allerdings reversibel, d.h. bei ungestörter Rekonvaleszenz kann innerhalb von mehreren Wochen die Funktionsfähigkeit des Abwehrsystems wiederhergestellt werden.

Charakteristisch für Infektionen, die im Gefolge von Verbrennungen auftreten, ist, daß weniger die spezifischen Infektionserreger als vielmehr sog. "opportunistische Problemkeime", d.h. ubiquitär verbreitete, schwach pathogene Bakterien und Pilze nachgewiesen werden können. Diese Erreger stammen meist aus der näheren Umgebung des Patienten, wie z.B. *Pseudomonas aeruginosa*, oder von seiner Körperoberfläche, wie z.B. Streptokokken, Staphylokokken, *E. coli*.

Besonders gefürchtet sind Hospitalkeime, da es sich hier in der Regel um Stämme handelt, die durch den massiven, oft jahrelangen Gebrauch von Antibiotika, Chemotherapeutika oder Desinfektionsmitteln therapieresistent wurden. Der wichtigste, weil häufigste Vertreter dieser Gruppe ist Pseudomonas aeruginosa. Er hat in den letzten Jahren in den industrialisierten Ländern einen regelrechten "Siegeszug" angetreten, und es hat den Anschein, daß dieses Geschehen sehr eng mit der zunehmenden Verwendung von komplizierten medizinischen Geräten gekoppelt ist.

Der Rolle von Virusinfektionen hat man in diesem Zusammenhang noch kaum Beachtung geschenkt. Aufgrund der heutigen Kenntnisse über die Möglichkeit synergistischer Interaktionen verschiedener Infektionserreger im Rahmen von Mischinfektionen und die dominierende Bedeutung von klinisch inapparenten Virusinfektionen bei derartigen Vorgängen (121, 128), ist man nunmehr gezwungen, diesem Aspekt endlich die ihm gebührende Aufmerksamkeit zu widmen. Nachdem bekannt ist, daß klinisch inapparente Virusinfektionen als Basisinfektionen dienen, auf die sich unter geeigneten exogenen und endogenen infektionsfördernden Bedingungen andere "harmlose" Infektionen aufpfropfen und so die Konversion in die Krankheit induziert werden kann, muß die Beobachtung, daß durch einen Hitzeschock die Infektabwehr schwer geschädigt wird, besonders stark beunruhigen. Solange es sich nur um Bakterien und Pilze handelte, konnte man zumindest die Hoffnung nähren, durch noch bessere Antibiotika oder Chemotherapeutika die Infektionsgefahr bannen zu können. Die Beteiligung von Virusinfektionen erfordert aber Bekämpfungsmethoden, die sich auch auf die Stimulierung des Abwehrsystems stützt.

Unter diesem Gesichtspunkt ist es verständlich, daß auch heute noch, trotz moderner Medikation und raffinierter me-

dizinischer Technik, ungefähr ein Drittel aller Todesfälle nach einer Verbrennung auf Infektionen zurückgeführt werden muß.

Die Abwägung aller dieser Gegebenheiten führt letztlich zu dem Schluß, daß Infektionen, die im Zusammenhang mit einer Verbrennungskrankheit auftreten, eine "infektiöse Faktorenkrankheit besonderer Art" darstellen.

Unter einer "infektiösen Faktorenkrankheit" versteht man eine gestörte Leistungsfunktion, die dadurch zustande kommt, daß normalerweise harmlose Infektionen durch nicht mikrobielle Faktoren gehäuft zu klinisch faßbaren Krankheitserscheinungen führen. Das heißt, für die Ätiologie dieser Erkrankungen sind zwar wie der Name sagt - bestimmte Erreger bzw. Erregerkombinationen, für das Übergehen der Infektion in eine Krankheit dagegen nicht mikrobielle Faktoren innerer und äußerer Art verantwortlich (112).

Alle diese Kriterien treffen auf hitzeschock-induzierte Infektionen zu. Das Besondere daran ist aber, daß nicht mehrere nichtmikrobielle Faktoren für den Übergang in die Krankheit verantwortlich sind, sondern nur ein einziger: das thermische Trauma. Dieses produziert dann allerdings sekundär zusätzliche infektionsfördernde Faktoren. Die wichtigsten sind:

1. ideale Wachstumsbedingungen für Bakterien und Pilze im Wundbereich durch das nekrotisierte Gewebe,
2. allgemeine Hinfälligkeit des Gesamtorganismus durch den Hitzeschock,
3. Immunsuppression bzw. Immunparalyse.

Die Therapie und Prophylaxe von hitzeschock-induzierten Infektionen wie sie derzeit üblich ist, ist unter diesem Aspekt unzureichend.

Nach unseren heutigen Kenntnissen sollte die Behandlung stets auf den vier Grundpfeilern basieren:

1. Schockbehandlung
2. Wundversorgung
3. Infektionsprophylaxe
4. Stimulierung der körpereigenen Abwehr.

Während für die ersten zwei Behandlungskomplexe heute schon weitgehend modernste Erfahrungen und Techniken verwendet werden, werden die Möglichkeiten der Infektionsprophylaxe und der Stimulierung der körpereigenen Abwehr noch nicht optimal ausgenützt. Vor allem die gezielte Kombination von Chemotherapie und Immunmodulation verspricht eine wesentliche Verbesserung der Heilungschancen von thermisch geschädigten Patienten. Durch eine derartige Kombinationsbehandlung läßt sich nicht nur die Infektionsprophylaxe und -therapie, sondern auch die Wundheilung "a priori" sehr wirkungsvoll unterstützen.

7. Zusammenfassung

Nach einem Hitzeschock bzw. nach Verbrennungen gehen noch immer über ein Drittel der posttraumatischen Komplikationen mit Todesfolge zu Lasten von Infektionen. Diese Komplikationsrate zu senken, ist eine wichtige Aufgabe der Infektionsmedizin. Es werden hierfür folgende Verfahren, die einzeln und kombiniert verwendet werden können, beschrieben:

1. Antisepsis,
2. Antibiotika- und Chemotherapie,
3. Chirurgische Maßnahmen,
4. Aktive Immunisierung,
5. Passive Immunisierung,
6. Simultanimpfung,
7. Impfung mit Kombinationsvaccinen,
8. Immunmodulation (Paramunisierung)
9. Kombination von Chemotherapie und Immunmodulation.

Die Immunmodulation bzw. Paramunisierung als logische Fortentwicklung der "unspezifischen Eiweißtherapie", Erhöhung der unspezifischen Abwehr, Interferonisierung, Immunstimulierung und Nutzung der paraspezifischen Wirkung von Schutzimpfungen, bietet sich dabei als eine neue und zusätzliche Medikation an, da sie ein breites Spektrum ganz unterschiedlicher Keime (Bakterien, Pilze, Viren) erfaßt und gleichzeitig die "Entsorgung" und "Entgiftung" der geschädigten Körperregionen unterstützt.

Zum Verständnis all dieser Bekämpfungsmöglichkeiten werden nach einer kurzen Beschreibung der exogen erzeugten Hyperthermie, ihrer Definition und Symptomatik, die neuen Erkenntnisse über die Grundlagen der erreger-unspezifischen und -spezifischen Abwehrmechanismen und ihrer Störungen nach einem Hitzeschock bzw. nach Verbrennungen dargestellt

und kritisch bewertet. Dabei wird besonders auf den heutigen Panoramawechsel der Infektionen eingegangen und die Bedeutung der sog. opportunistischen Problemkeime als Ursache des modernen, infektiösen Hospitalismus herausgestellt.

Die Nutzung der Fortschritte der Infektiologie ist für die Bekämpfung der Verbrennungskrankheiten unumgänglich, im Vordergrund steht hierbei vor allem die kombinierte Anwendung von Chemotherapie und Immunmodulation.

8. Literaturverzeichnis

1. Abdulla, W. und Frey, R., 1977: ABC der Verbrennungsbehandlung. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart

2. Ackermann, O., Barth, R., Bengelsdorff, H.-J., Daerr, H.-C., Dräger, K., Eißner, G., Küllenberg, E., Mayr, A., Monreal, G., Mussgay, M., Scheunemann, H., Schliesser, Th., Schneider, B., Siebel, H., Wagener, K., 1972: Infektionsschutz des Tieres. Verlag Hildegard Hoffmann, Berlin

3. Ahl, R. und Straub, O.C., 1971: Die lokale Interferonbildung im Respirations- und Genitaltrakt nach experimenteller Infektion mit Rhinotracheitis (IBR)- und Bläschenausschlag (IPV)-Virus. Dtsch. Tierärztl. Wschr., 78, 653

4. Ahnefeld, F.W. und R. Doelp, 197o: Die Soforttherapie des Verbrennungsschocks. Arb.-Med.-Sod.-Med.-Arb.-Hyg., 5, 49-51

5. Ahnefeld, F.W., 1972: Pathophysiologie und Therapie der Verbrennungskrankheit. Wehrmed. Mschr. 16, 257-263

6. Alexander, J.W., Fisher, M.W., McMillan, B.G., Altemeier, W.A., 1969: Prevention of invasive Pseudomonas infection in burns with a new vaccine. Arch. Surg., 99, 249

7. Alexander, J.W., Fisher, M.W., McMillan, B.G., 1971: Immunological control of Pseudomonas infection in burn patients: a clinical evaluation. Arch. Surg., 1o2, 31

8. Alexander, J.W., and Fisher, M.W., 1973: Immunization against Pseudomonas in burn disease. In: Gram-negative Bacterial Infections (ed. Urbaschek, B., Urbaschek, R., Neter, E.), 489 Springer-Verlag Wien, New York

9. Alexander, J.W. and Fisher, M.W., 1974: Immunization against Pseudomonas in infection after thermal injury. J.infect.Dis., 13o suppl., 152

1o. Allen, E.G., and Mudd, S., 1973: Protection of mice against vaccinia virus by bacterial infection and sustained stimulation with specific bacterial antigens. Infect.Immun., 7, 62

11. Allgöwer, M. und Schoenenberger, G.A., 197o: Verbrennungstoxine. 5. Intern. Fortbildungskurs für junge Militärärzte, 1-9

12. Allgöwer, M., 1973: Allgemeine und spezielle Chirurgie. Verlag Springer, Berlin-Heidelberg-New York

13. Allgoewer, M., Staedtler, K. und Schoenenberger, G.A., 1974: Burn sepsis and burn toxin. Ann.R.Coll.Surg.Engl., 55, 226-235

14. Allgoewer, M., Gruber, U.F., Krupp, S. und Rittmann, W.W., 1975: Neue Aspekte in der Therapie der Verbrennungen und der Schockbekämpfung. Schweiz.Z.Mil.-Med. 52, 74-8o

15. Alms, T.H., and Bass, J.A., 1967: Immunization against Pseudomonas aeruginosa I. Induction of protection by an alcohol-precipitated fraction from the slime layer. J.infect.Dis., 117, 249

16. Artz, C.P. und Gibson, T., 1976: Management of burns. Mil.Med., 141, 673-679.

17. Baier, W., Leidl, W., Mahrla, A., Schrödl, M., 1955: Über das Pyocyaneum-Problem in der künstlichen Besamung. Berl. und Münch. tierärztl. Wschr., 68, 141

18. Baljer, G., Meiler, H., Sailer, J. und Mayr, A., 1976: Eine neue Möglichkeit der "nonparenteralen" (lokalen) Impfung: Die Impfung über die Wunde. Zbl.Bakt.Hyg., I.Abt.Orig.A 236, 3o8-315

19. Baljer, G., Starflinger, H., Sorg, K.H., Sailer, J. und Mayr, A., 1975: Experimentelle Untersuchungen zur oralen Immunisierung mit Tetanus-Toxoid. Zbl.Bakt.Hyg. I.Abt.Orig.A 232, 488

2o. Baljer, G., Sailer, J. und Mayr, A., 1978: Vergleichende Untersuchungen über eine lokale Immunisierung gegen Clostridium tetani und Clostridium novyi. Wehrmedizinische Mschr. (in press)

21. Bast, R.C., Zbar, B., Borros, T., et al. 1974: BCG and cancer. N.Eng.J.Med., 29o, 1413 und 1458

22. Bennett, J.V., 1974: Nosomical infections due to Pseudomonas. J.Infect.Dis., 13o suppl., 4

23. Bibrack, B., 1975: Aktive Interferonisierung: eine neue Möglichkeit der Bekämpfung des Welpensterbens. Kleintierpraxis, 2o, 258

24. Björnson, A.B., and Michael, J.G., 1971: Contribution of humoral and cellular factors of the resistance to experimental infection by Pseudomonas aeruginosa in mice I. Interaction between immunoglobulins, heat-labile serum factors, and phygocytic cells in the killing of bacteria. Infect.Immun., 4, 462

25. Björnson, A.B., and Michael, J.G., 1972: Contribution of humoral and cellular factors to the resistance to experimental infection by Pseudomonas aeruginosa in mice II. Opsonic, agglutinative, and protective capacities of immunoglobulin G anti-Pseudomonas antibodies. Infect.Immun., 5, 775

26. Björnson, A.B. and Alexander, J.W., 1973: Alterations of serum opsonins in patients with severe thermal injury. J.Lab.Clin.Med., 83, 372

27. Björnson, A.B., and Michael, J.G., 1974: Factors in human serum promoting phagocytosis of Pseudomonas aeruginosa. I. Interaction of opsonins with the bacterium. J.infect.Dis., 13o suppl., 119

28. Blinova, M.I., Ritova, V.V., Vorosilova, M.V., Ermol'eva, Z.V., 1971: Untersuchungen des epidemiologischen Effekts des Stimulators der Interferonbildung (ZEV-4) während der A2-Grippe (Hongkong). Z.Mikrobiol., 1, 7o

29. Bösel, B., und Hartung, K., 197o: Praktikum des Infektionsschutzes. Verlag Hildegard Hoffmann, Berlin

3o. Bolz, W., 197o: Lehrbuch der allgemeinen Chirurgie. Chirurgie für Tierärzte. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart

31. Botzenhart, K., und Röpke, S., 1971: Lebensfähigkeit und Vermehrung von Pseudomonas aeruginosa in anorganischen Salzlösungen. Arch.Hyg., 154, 5o9

32. Botzenhart, K., 1973: Ökologie und hygienische Besonderheiten von Pseudomonas aeruginosa. Habilitationsschrift, Bonn 1973

33. Botzenhart, K., Spengler, E., Schneider, J., 1975: Untersuchungen zur präoperativen Hautdesinfektion mit einem Jodophor. Fortschr. Med. 93, 345

34. Brühl, P., 1974: Aktuelle Hospitalismusprobleme in der Urologie. Zbl.Bakt.Hyg.I.Abt.Orig.A, 228, 22

35. Büchner, F., Letterer, E., und Roulet, F., 1965: Belebte Umweltfaktoren. Handbuch der allgemeinen Pathologie. Band 2. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York

36. Burke, J.F., Quinby, W.C., Bondoc, C.C., Cosimi, A.B., Russell, P.S. und Scyfelbein, S.K., 1975: Immunosuppression and temporary skin transplantation in the treatment of massive third degree burns. Ann.Surg. 182, 183-197

37. Callahan, L.T., 1976: Pseudomonas aeruginosa exotoxin: Purification by preparative polyacrylamide gel electrophoresis and the development of a highly specific antitoxin serum. Infect.Immun. 14, 55

38. Campa, M., Garzelli, C., und Falcone, G., 1975: Depression of contact sensitivity and enhancement of antibody response in Pseudomonas aeruginosa-infected mice. Infect.Immun. 12, 1252

39. Clark, I.A., Allison, A.C., and Cox, F.E., 1976: Protection of mice against Babesia and plasmodium with BCG. Nature 259, 3o9

4o. Colebrook, L., 1951: Modern treatment of burns. Sem. méd. (B. Aires) 58, 529

41. Dahl, H., and Degre, M., 1972: Preventive effect of a nonviral interferon inducer, a bacterial vaccine, on experimental influenza in mice. Path.Microbiol.Scand., Section B, 8, 467

42. Dahme, E., und Weiss, E., 1968: Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart

43. DeClerq, E., and DeSomer, P., 1973: Protection of rabbits against local vaccinia virus infection by Brucella abortus and polyacrylic acid in the absence of systemic interferon production. Infect. Immun. 8, 669

44. DiCarlo, F.J., Haynes, L.J., Eliver, N.J., and Phillips, G.E., 1964: Protection of mice against gram-positive bacteria with Maytenus laevis and other RES stimulants. Prov.Soc.Exp.Biol.Med. 116, 195

45. Dietz, O., 1973: Autologe Hauttransplantation bei Napalmverbrennung zur Vermeidung der Keloid- und Narbenkontraktur. Z.Mil.Med. 14, 187-189

46. Dimitracopoulus, G., Sensakovic, J.W., and Bartell, P.F., 1974: Slime of Pseudomonas aeruginosa: in vivo production. Infect.Immun. 1o, 152

47. Domres, B., Hettich, R., Heller, W., und Schmidt, K., 1975: Vorteile der Frühexcision bei der Behandlung tiefer Verbrennungen. BMI/Schutzkommission, 319-328

48. Feller, I., and Pierson, C., 1968: Pseudomonas vaccine and hyperimmune plasma for burned patients. Arch. Surg., 97, 225

49. Finland, M., 1973: Excursions into epidemiology: selected studies during the past four decades at Boston City Hospital. J.Infect.Dis., 128, 76

5o. Fisher, M.W., Devlin, H.B., Gnabasik, F.J., 1969: New immunotype schema for Pseudomonas aeruginosa based on protective antigens. J.Bact., 98, 835

51. Fischer, H., Munder, P.G., und Vaubel, E., 1974: Tätigkeitsbericht für 1973. BMI/Schutzkommission, 345-348

52. Fischbeck, R., Frenzel, K. und Gerlicher, W., 1974: Lokalbehandlung oberflächlicher thermischer Hautverbrennungen unter Gefechtsbedingungen. Z.Mil.-Med., 15, 52-56

53. Fisher, M.W., 1974: Development of immunotherapy for infections due to Pseudomonas aeruginosa. J.Infect.Dis., Suppl. 13o, 149

54. Frei, W., 1972: Allgemeine Pathologie. Verlag Paul Parey, Berlin-Hamburg

55. Frey, R. und Stosseck, 1982: Der Schock und seine Behandlung. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York

56. Freygang, E., 1974: Einige Aspekte bakteriologischer Probleme bei der Verbrennungskrankheit. Wehrmed.Mschr., 18, 213-216

57. Fordos, M., 186o: Pseudomonas infection of burns. Acad.Sci. 51, 215

58. Ganzoni, N., 1973: Verbrennungen. Schweiz.Z.Mil.-Med. 49, 114-121

59. Gershenfeld, L., 1957: Povidone-iodine as a topical antiseptic. Amer.J.Surg. 94, 938

6o. Gershenfeld, L., 1962: Povidone-iodine as a sporicide. Amer.J.Pharm. 134, 78

61. Gershenfeld, L., 1962: Povidone-iodine (PVP-I) as a vaginal microbicide. Amer.J.Pharm. 134, 278

62. Gershenfeld, L., 1962: Povidone-iodine (PVP-I) as a trichomonacide. Amer.J.Pharm. 134, 324

63. Gersmeyer, E.F. und Yasargil, E.C., 1978: Schock und hypotone Kreislaufstörungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

64. Goetze, R., 195o: Paarungs- und Besamungsinfektionen beim Rind. Deutsch.Tierärztl.Wschr. 57, 377

65. von Graevenitz, A., und Pantelick, E., 1975: Should potential sources of hospital-acquired infections be monitored? Infection 3, 1

66. Grau, A., 1972/73: Zur antibiotischen Angreifbarkeit von Pseudomonas aeruginosa. Sitzungsbericht. Zbl.Bakt.Hyg., I.Abt. Ref. 23o, 335

67. Greuer, W., 1969: Über die Bedeutung und Behandlung bakterieller Infektionen bei Verbrennungen. Wehrmed.u.Wehrpharm., Beil. Katastrophenmed., 4, 51-56

68. Halbert, S.P., Sonn, C., and Swick, L., 1954: Mixed bacterial infections in relation to antibiotic activities. J.Immun. 73, 169

69. Hart, G.B., O'Reilly, R.R., Broussarf, N.D., Cave, R.H., Goodman, D.B., und Yanda, R.L., 1974: Treatment of burns with hyperbaric oxygen. Surgery, Gynecol. Obstetrics, 139, 693-696

7o. Heeg, P., und Kanz, E., 1975: Untersuchungen zur Luftkeimsituation auf einer Intensivstation. Prakt.Anästh., 1o, 125

71. Henneberg, G., 1977: Verhütung und Bekämpfung des Hospitalismus, in: Bewertung von Risiken für die Gesundheit. Verlag Gustav Fischer, Stuttgart, New York

72. Herden, H.N., 1974: Pathophysiologie und Allgemeinbehandlung der Verbrennungskrankheit. Prakt.Anaesth., 9, 274-283

73. Herman, R., Shiroishi, T., Buckler, C.E., 1973: Viral interference with exoerythrocytic forms of malaria. J.infect.Dis., 128, 148

74. Herrlich, A., Mayr, A., und Rodenwaldt, E., 196o: Die Pocken. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

75. Herrmann, M., Meusers, P.J., und Lautenschläger, J., 1972: Untersuchungen zur Wirkung der lokalen Kühlung auf den Verlauf der Verbrennungskrankheit. BMI/Schutzkommission, 19-25

76. Herrmann, 1974: Arbeitsbericht 1973. BMI/Schutzkommission, 3o3-3o5

77. Hettich, R., Domres, B. und Koslowski, L., 1975: Die Mikrozirkulation in der Haut nach Verbrennung und im Schock. BMI/Schutzkommission, 283-291

78. Hilfenhaus, J., und Mauler, R., 1972: Induktion von Interferon durch inaktivierte Influenzaviren in der Maus 4. Arbeitstagg., Dtsch.Ges.Hyg. Mikrobiol., 2.-4.1o.1972, Mainz

79. Himmer, B., 1978: Prophylaxe bzw. Therapie bei Pseudomonas aeruginosa Wundinfektionen durch Steigerung der nichterregerspezifischen Abwehr. Diss., Fachbereich Tiermedizin, München

8o. Höffler, D., 1974: Antisepsis und antibakterielle Behandlung im Rahmen einer Intensiv- und Dialysetherapie. Immun.Infekt. 2, 123

81. Homes, R.K., Minshew, B.H., and Sanford, J.P., 1974: Resistance of Pseudomonas aeruginosa to aminoglycosidesantibiotics. J.Infect.Dis., Suppl. 13o, 163

82. Humphrey, J.H., and White, R.G., 1972: Kurzes Lehrbuch der Immunologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

83. Jawetz, E., Melnick, J.L. and Adelberg, E.A., 1968: Medizinische Mikrobiologie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

84. Jones, R.J., Jackson, D.M., and Lowbury, E.J.L., 1966: Antiserum and antibiotic in the prophylaxis of burns against Pseudomonas aeruginosa. Br.J.Plast.Surg. 19, 43

85. Jones, R.J., and Lowbury, E.J.L., 1967: Prophylaxis and therapy for Pseudomonas aeruginosa infection with Carbenicillin and with Gentamycin. Brit.Med.J. 3, 79

86. Jones, R.J., 1968: Protection against Pseudomonas aeruginosa infection by immunization with fractions of culture filtrates of Pseudomonas aeruginosa. Br.J.Exp.Path. 49, 411

87. Jones, R.J., 1969: Detoxification of an immunogenic fraction from a culture filtrate of Pseudomonas aeruginosa. J.Hyg., Camb., 67, 241

88. Jones, R.J., 1971: Early protection by vaccines in burns. Br.J.exp.Path., 52, 1oo

89. Jones, R.J., Lilly, H.A., Lowbury, E.J.L., 1971: Passive protection of mice against Pseudomonas aeruginosa by serum from recently vaccinated mice. Br.J.exp.Path., 52, 264

9o. Jones, R.J., and Lowbury, E.J.L., 1972: Early protection by vaccines against Pseudomonas aeruginosa colonizing burns. Br.J.exp.Path., 53, 659

91. Jones, R.J., and Roe, E.A., 1975: Protective properties and haem-agglutinins in serum from humans and in serum from mice injected with a new polyvalent Pseudomonas vaccine. Br.J.exp.Path., 56, 34

92. Jones, R.J., Roe, E.A., Lowbury, E.J.L., Miller, J.J., Spilsbury, J.F., 1976: A new Pseudomonas vaccine: Preliminary trial on human volunteers. J.Hyg., Camb., 76, 429

93. Kabat, E.A., 1971: Einführung in die Immunchemie und Immunologie. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York

94. Kanz, E., 1975: Krankenhaushygiene. Hospital-Hygiene, Gesundheitswesen und Desinfektion, 67, 4

95. Kanzaki, J., 1934/35: Immunisatorische Studien an Pyozyaneusbazillen. Zbl.Bakt.Hyg., I.Abt.Orig., 133, 89

96. Kljatschikin, L.M., 1976: Zur Behandlung der Verbrennungskrankheit auf den Etappen des medizinischen Transportes. Z.Mil.Med., 17, 29o-292

97. Klose, R., 1974: Schock. Informationen Fresenius, Heft 3

98. Knolle, P., 1975: Alt und aktuell - Keime und Jod. Hosp.Hyg. 68, 389-402

99. Kolker, I.I., 1974: Die immunologischen und immunpathologischen Probleme bei der Verbrennungskrankheit. (russ.) Voenno-med.Zh., 1, 36-40

100. Koslowski, L. und Weber, V., 1970: Experimentelle Untersuchungen zur Toxinwirkung bei Verbrennungen im Schrifttum der letzten 100 Jahre. Arb.-Med.-Soz.-Med.-Arb.-Hyg., 5, 61

101. Krupp, S., 1974: Die Behandlung eines Verbrennungsschockes unter Katastrophenbedingungen. Schweiz.Z.Mil.-Med., 51, 61-70

102. Kubin, G., 1961: Interferenz zwischen dem Virus und Bläschenausschlages des Rindes und dem Virus der Maul- und Klauenseuche. Wien.Tierärztl.Monschr., 48, 265

103. Kühn, H., Höpker, W.-W., Patschke, U., 1977: Panorama- und Gestaltwandel der Infektionskrankheiten im Sektionsgut des Pathologischen Institutes der Universität Heidelberg während drei Dezennien Chemotherapie. INfection, 5, 98

104. Kurschilgen, E.-M., 1969: Vergleichende Tierversuche zur unspezifischen Wirkung der oralen Immunisierung mit Enteritis-erregenden Salmonellen. Diss. Med.Fak., Berlin

1o5. Kuschinsky, G., und Lüllmann, H., 1972: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

1o6. Lawin, P., 1981: Praxis der Intensivbehandlung. Gustav Thieme Verlag, Stuttgart

1o7. Linke, T., und Hahn, H., 1976: Träger der Infektabwehr: der aktivierte Makrophage. Die gelben Hefte, Immunbiologische Information "E.v.Behring", 3, 122

1o8. Lowbury, E.J.L., und Ricketts, C.R., 1957: Properdin and the defense of burns against infection. J.Hyg.Camb., 55, 266

1o9. Lowbury, E.J.L., Thom, B.T., Lilly, H.A., Babb, J.R., Whittall, K., 197o: Sources of infection with pseudomonas aeruginosa in patients with tracheostomy. J.med.Microbiol. 3, 39-56.

11o. Lowbury, E.J.L., 1973: Bacterial infection in burn disease. In: Gram-negative Bacterial Infections (ed. Urbaschek, B., Urbaschek, R., Neter, E.) 463 Springer Verlag, Wien - New York

111. Lowbury, E.J.L., Ayliffe, G.A.J., Geddes, A.M., Williams, J.D., 1975: Control of hospital infection. Chagman and Hill, London

112. Lusis, P.I. and Soltys, M.A., 1971: Immunization of mice and chinchillas against Pseudomonas aeruginosa. Can.J.comp. Med., 35, 6o

113. Malmo, J., Robinson, B., Morris, R.S., 1972: An outbreak of mastitis due to Pseudomonas aeruginosa in a dairy herd. Austr.Vet.Journal, 48, 137

114. Markley, K., and Smallman, E., 1968: Protection by vaccination against Pseudomonas infection after thermal injury. J.Bact., 96, 867

115. Mates, A., and Zand, P., 1974: Specificity of the protective response induced by the slime layer of Pseudomonas aeruginosa. J.Hyg., Camb., 73, 75

116. Mayr, A., 1974: "Interferonisierung": Eine neue Möglichkeit für die Prophylaxe und Therapie von Infektionskrankheiten. Berl.Münch.Tierärztl.Wschr., 87, 465

117. Mayr, A., 1976: Neue Schwerpunkte in der Infektionsmedizin. Zbl.Bakt.Hyg., I.Abt.Orig.B, 163, 81

118. Mayr, A., 1976: Bekämpfung der Crowding disease bei der Kälber- und Bullenmast. Tierärztl.Umsch., 31, 479

119. Mayr, B., und A. Mayr, 1979: Erfahrungen mit dem Paramunitätsinducer PIND-AVI bei der Prophylaxe und Therapie von infektiösen Hundekrankheiten. Vortrag, Voorjahrsdagen, 18.5.79, Amsterdam

12o. Mayr, A., G. Baljer, E. Baljer and J. Sailer, 1978:	Controlled field trials with oral and nasal immunization against tetanus in humans. 15th IABS Congress: Vaccinations in the Developing Countries, La Guadeloupe 1978. Develop.biol.Standard 41, 31-38. S. Karger, Basel 1978
121. Mayr, A., 1979:	Erfahrungen mit dem Paramunitäts-inducer PIND-AVI in der Tiermedizin. Prakt.Tierarzt 6o, 35-4o
122. Mayr, A. und Bibrack, B., 1976:	Mischinfektionen 1. Teil: Panoramawechsel, Begriffsbestimmung, Grundlagen synergistischer und antagonistischer Wechselwirkungen, notabene medici 6, 17
123. Mayr, A. und Bibrack, B., 1976:	Mischinfektionen 2. Teil: Bekämpfung notabene medici, 7, 25
124. Mayr, A., Stickl, H., Westhues, M., Gillesberger, W., Schwarz, D., Bibrack, B., 1977:	Therapie von Herpes Zoster durch aktive Prämunisierung 1. Therapiemöglichkeiten, Grundlagen und Prinzip der Prämunität-Prämunisierung. Fortschr.Med., 95, 87
125. Mayr, A., Stickl, H., Westhues, M., Gillesberger, W., Schwarz, D., Bibrack, B., 1977:	Therapie von Herpes Zoster durch aktive Prämunisierung 2. Behandlung der Zoster-Patienten Ergebnisse der experimentellen und klinischen Untersuchungen, Behandlungsergebnisse. Fortschr.Med., 95, 119

126. Mayr, A., 1977: Aktive Praemunisierung (I). Kleintierpraxis, 22, 85

127. Mayr, A., 1977: Aktive Praemunisierung (II) Kleintierpraxis, 22, 131

128. Mayr, A., 1977: Panoramawechsel und neue polyvalente Verfahren zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten. TU Nr. 1o / 32. Jg., 511-524

129. Mayr, A., 1978: Prämunität, Prämunisierung und paraspezifische Wirkung von Schutzimpfungen. Münch.med.Wschr. (1978, im Druck)

13o. Mayr, A., G. Eissner und B. Mayr-Bibrack, 1983: Handbuch der Schutzimpfungen in der Tiermedizin. Paul Parey Verlag, Berlin-Hamburg

131. McEuen, D.D., Gerber, G.C., Blair, P., Eurenius, K., 1976: Granulocyte function and Pseudomonas burn wound infection. Infect.Immun., 14, 399

132. Meiler, H., 1976: Eine neue Möglichkeit der "nonparenteralen" (lokalen) Impfung: die Impfung über die Wunde am Modell "Tetanus-Maus". Vet.Dirr., München

133. Meusers, P.J., Lautenschläger, J., Borst, R.H., 1971: Auswirkung der Kühlung auf die Leukocytenzahl von Ratten nach Verbrühung. Z.Gesamte Exp.Med., 154, 283-285

134. Meyer-Rohn, J.P., 1975: The in vitro effect of Betaisodona (Betadine) on bacteria and dermatophytes. Abstr. M 567, 9th Internat.Congr. Chemother., London 1975

135. Miler, J.M., Spilsbury, J.F., Jones, R.J., Roe, E.A., Lowbury, E.J.L., 1977: A new polyvalent Pseudomonas vaccine. J.Med.Microbiol., 1o, 19

136. Müller, F.E., 1972: Über den jetzigen Stand der äußeren Behandlung von Verbrennungen. BMI/Schutzkommission, 1-18

137. Müller, F.E., 1974: Die Infusionstherapie bei Verbrennungen. Krankenhausarzt, 47, 156-157 und 16o und 162

138. Müller, F.E., 1976: Ursachen, Diagnosen und erste Versorgung von Verbrennungen. Zbl.f.Arb.med. u. Arb.schutz und Prophylaxe, 26, 82-88

139. Müller, F.E., 1979: Die Infektion der Brandwunde. Hefte zur Unfallheilkunde, Springer-Verlag, Berlin

14o. Munster, A.M., and Laery, A.G., 1977: Cell-mediated immune response to Pseudomonas aeruginosa. Amer.J.Surg., 133, 71o

141. Muyembe, J.J., Billiau, A., DeSomer, P., 1972: Mechanism of resistance to virus challenge in mice infected with Brucella abortus. Arch.ges.Virusforsch., 38, 29o

142. Neiland, B.A., L. Taddeini and R.G. Strate, 1977: T lymphocyte rosette formation after major burns. J.Amer.med.Ass. 238, 493

143. Nieberle und Cohrs, 197o: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart

144. Order, S.E., Mason, A.D. jr., Walker, H.L., Lindberg, R.B., Switzer, W.C., Moncrief, J.A., 1965: The pathogenesis of second and third degree burns and conversion to full thickness injury. Surg.Gynec.Obstet., 12o, 983

145. Pack, G.T., 1926: The pathology of burns. Arch.Path.Lab.Med. 1, 767

146. Petutschnigk, D., Pfalzgraf, H. und Herrmann, M., 1975: Zellkerne in der Leber, ein Parameter für den Krankheitsverlauf nach Verbrühung. BMI/Schutzkommission, 261

147. Pierson, C.L., Johnson, A.G., Feller, I., 1976: Effect of cyclophosphamide on the immune response to Pseudomonas aeruginosa in mice. Infect.Immun., 14, 168

148. Pollack, M., Callahan III, L.T., Taylor, N.S., 1976: Neutralizing antibody to Pseudomonas aeruginosa exotoxin in human sera: evidence for in vivo toxin production during infections. Infect.Immun., 14, 942

149. Pospischil, A., 1976: Untersuchungen über die Wirksamkeit einer aktiven Praeuminisierung auf Wundinfektionen. Vet.Diss., München

15o. Potel, J., 1955: Zur Infektion mit Pseudomonas aeruginosa. Zbl.Bakt.Hyg., I.Abt.Orig., 162, 44

151. Pruitt, B.A., Jr., 1974: Infections caused by Pseudomonas species in patients with burns and in other surgical patients. J.infect.Dis., 13o suppl., 8

152. Pulverer, G.; Schaal, K.P., 1974: Krankenhausinfektion - Infektiöser Hospitalismus. Immun.Infekt., 2, 1o4

153. Rehn, J., und Müller, F.E., 1968: Aktuelle Probleme der Verbrennungskrankheit. Münch.Med.Wschr., 11o, 1393-1399

154. Reynolds, H.Y., and Thompson, R.E., 1973: Pulmonary host defense. I. Analysis of protein and lipids in bronchial secretions and antibody responses after vaccination with Pseudomonas aeruginosa. J.Immunol., 111, 358

155. Reynolds, H.Y., Thompson, R.E., Devlin, H.B., 1974: Development of cellular and humoral immunity in the respiratory tract of rabbits to Pseudomonas lipopolysaccharide. J.clin.invest., 53, 1351

156. Rodermund, O.-E., 1974: Erste Untersuchungen über die Auswirkung von Verbrennungen auf das Kollagen der Haut. BMI/Schutzkommission, 159-165

157. Röse, W., 1969: Die Bedeutung der Infussionstherapie bei der Erstbehandlung von Verbrennungsgeschädigten. Z.-Mil.-Med., 1o, 4o1-4o5

158. Rosenquist, B.D., and Loan, R.W., 1969: Interferon induction in the bovine species by infectious bovine rhinotracheitis virus. Amer.J.Vet.Res., 3o, 13o5

159. Rosenquist, B.D., and Loan, R.W., 1969: Production of circulating interferon in the bovine species. Amer.J.Vet.Res., 3o, 1293

16o. Saur, K., Schlosser, D., und Schweiberer, L., 1976: Pathophysiologie und Therapie der Verbrennungen. Dtsch.Ärztebl., 16, 1o81-1o88

161. Schaeper, H., 1969: Carbenicillinwirkung bei Pseudomonas pyocyanea. Med.Klin. 64, 284.

162. Schebitz, H., und Brass, W., 1975: Allgemeine Chirurgie für Tierärzte. Verlag Paul Parey, Berlin-Hamburg 138

163. Schimpff, S.C., Greene, W.H., Young, V.M. and Wiernik, P.H., 1974: Significance of Pseudomonas aeruginosa in the patient with leukemia or lymphoma. J.Infect.Dis., Suppl. 13o, 24

164. Schmidt, 1974: Schock.
Informationen Fresenius, Heft 3

165. Schook, L.B., Carrick Jr., L., and Berk, R.S., 1976: Murine gastrointestinal tract as a portal of entry in experimental Pseudomonas aeruginosa infections. Infect.Immun. 14, 564.

166. Senay Jr., L.C., and van Beaumont, W., 1969: Antidiuretic hormone and evaporative weight loss during heat stress. Pfluegers Arch., 312, 82-9o

167. Senterfitt, V.C., 197o: Salmonellosis in mice infected with Mycobacterium tuberculosis BCG. Infect.Immun. 1, 583

168. Sezen, I.Y., Scharmann, W., Blobel, H., 1975: Wirkungen eines gegen gereinigte Protease von Pseudomonas aeruginosa hergestellten Antiserums. Zbl.-Bakt.Hyg., I.Abt.Orgi.A, 231, 126

169. Shayegani, M., and Mudd, S., 1973: Lack of detectable circulating interferon in mice protected against vaccinia virus by induction and elicitation with bacterial systems. Infect.Immun. 7, 117

17o. Shelanski, H.A., Shelanski, M.V., 1956: PVP-Iodine: History toxicity and therapeutic uses. J.int.Coll.Surg. 25, 727

171. Smith, R.L., Wysocki, J.A., Bruun, J.N., de Courcy, S.J., Jr., Blakemore, W.S., Mudd, S., 1974: Effecacy of ribosomal preparations from Pseudomonas aeruginosa to protect mice against intravenous Pseudomonas challenge in mice. J.Reticuloendothel.soc., 15, 22

172. Sorg, C., 1977: Unspezifische Verstärkerreaktion der Mediatoren zellulärer Immunität, in: Werner, M., Rother, K., Meier-Sydow, J., Immunologische Aspekte der Entzündungsreaktion. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York

173. Staib, 1974: Schock. Informationen Fresenius, Heft 3

174. Stickl, H., und Schmid, F., 1975: Impfprobleme - Problemimpfungen. Deutscher Ärzte Verlag

175. Stiefel, C., Mouton, D., Biozzi, G., 1971: Role des macrophages dans l'immunité non spécifique. Ann.Inst.Pasteur, 120, 412

176. Stieritz, D.D., and Holder, I.A., 1975: Experimental studies of the pathogenesis of infections due to Pseudomonas aeruginosa: Description of a burned mouse model. J.infect.Dis., 131, 688

177. Straub, O.C., and Ahl, R., 1976: Lokale Interferonbildung beim Rind nach intranasaler Infektion mit avirulentem IBR/IPV-Virus und deren Wirkung auf eine anschließende Infektion mit Maul- und Klauenseuche-Virus. Zbl.Vet.Med.B, 23, 470

178. Sykes, G., 1970: The sporicidal properties of chemical disinfectants. J.appl.Bact. 33 (1970) 147.

179. Tapper, M.L., and Armstrong, D., 1974: Bacteremia due to Pseudomonas aeruginosa complicating neoplastic disease: a progress report. J.Infect.Dis., 130 suppl., 14

180. Thomsen, M., 1970: The burn in Copenhagen VIII. Bacteriology. Scand.J.Plast. Reconstr. Surg. 4, 126-139

181. Till, G., 1977: Chemotaxis und entzündliche Leukocytenakkumulation, in: Werner, M., Rother, K., Meier-Sydow, J., Immunologische Aspekte der Entzündungsreaktion. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York

182. Todd, J.D., Volenec, F.J., Paton, J.M., 1972: Interferon in nasal secretions and sera of calves after intranasal administration of avirulent infections bovine rhinotracheitis virus: Association of interferon in nasal secretions with early resistance to challenge with virulent virus. Infect.Immun., 5, 669

183. Tumbusch, W.T., Vogel, E.H., Jr., Butkiewicz, J.V., Graber, C.D., Larson, D.L., Mitchell, E.T., Jr., 1961: Septicemia in burn injury. J. Trauma, 1, 22

184. Uvarov, B.S. 1968: Die Applikation von Gangliotytika bei Verbrennungen (russ.). Voenno-med.J., 9, 74-75

185. Veron, M., et Berche, P., 1976: Virulence et antigênes de Pseudomonas aeruginosa. Bull.Inst.Pasteur, 74, 295

186. Vilches, A., and Hirst, G.K., 1947: Interference between neutropic and other unrelated viruses. J.Immun., 57, 125

187. Vorlaender, K.-O., 1976: Praxis der Immunologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

188. Watson, J., 1966: The control of infection in a burns unit. J. Royal Coll.Surg.Edinb. 11, 303

189. Weber, G. und Stetter, H., 1970: Neue Wege in der Therapie der Verbrennungen. Arb.-Med.-Soz.-Med.-Arb.-Hyg., 5, 54-57

190. Wenig, H., Petutschnigk, D., Geierhaas, B., 1974: Verbrennung, Verlaufuntersuchungen an Ratten. BMI/Schutzkommission, 207-216

191. Wiesmann, E., 1974: Medizinische Mikrobiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

192. Wizigmann, G., 1977: Bekämpfung der Crowding Disease bei der Kälber- und Bullenmast. TU Nr. 10/32. Jg., 532-534

193. Wöckel, W., 1967: Zur Infektion mit Pseudomonas aeruginosa. Dtsch.med.Wschr., 92, 1876

194. Wolfe, R.R. and Miller, H.I., 1976: Carciovascular and metabolic responses during burn shock in the guinea pig. Am.J.Physiol., 231, 892-897

195. Wolfe, R.R., Miller, H.I., und Spitzer, J.J., 1977: Glucose and lactate kinetics in burn shock. Am.J.Physiol., 232, 415-418

196. Young, L.S., 1974: Role of antibody in infection due to Pseudomonas aeruginosa. J.infect.Dis., 130 suppl., 111

197. Zellner, P.R., 1972: Bericht über die Kommission in San Franzisko. BMI/Schutzkommission, 179-183.

198. Zellner, P.R., und Metzger, E., 1977: Asepsis und Antisepsis bei der Behandlung des Brandverletzten. Infection, 5, 36

LEBENSLAUF

Am 17.10.1943 wurde ich als Sohn des Dr. med. Hans-Joachim Wissfeld und seiner Ehefrau Ursula, geb. Spandau in Frankfurt am Main geboren.

Von Ostern 1950 - 54 war ich Schüler der Güntersburgschule in Frankfurt. Danach besuchte ich das humanistische Gymnasium und erhielt 1964 am Heinrich von Gagern Gymnasium in Frankfurt das Zeugnis der Reife.

Im Anschluß an meine Schulzeit leate ich meine Wehrpflichtzeit bei der Bundeswehr ab.

Im Sommersemester 65 begann ich mein Medizinstudium an der Johann Wolfgang Goethe Universität, das ich im Sommersemester 73 mit dem Staatsexamen erfolgreich beendete.

Sodann erfüllte ich meine Medizinalassistentenzeit am St. Katharinen-Krankenhaus in Frankfurt und erhielt am 18.3.1975 die Approbation als Arzt.

Im April 1975 begann ich meine ärztliche Weiterbildung im BG-Unfallklinik-Krankenhaus. Dort arbeitete ich bis Juni 1980. Anschließend war ich Assistent im Bürgerhospital in Frankfurt bis zum Dezember 81.

Im November 81 erhielt ich die Anerkennung zum Arzt für Anaesthesiologie.

Seit Januar 82 bin ich Oberarzt der Anästhesie-Abteilung im Kreiskrankenhaus in Groß-Gerau.

Claus-Ullrich Wissfeld

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang von Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

HITZESCHOCK und INFEKTABWEHR

unter Betreuung von Professor Dr. med. E. Krause und Mitwirkung von Professor Dr. med. G. May

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde (oder wird) in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Ort Frankfurt Datum 20.1.84

Unterschrift

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353